

Synthese des Isochinocyclin Aglykons

Dissertation

zur Erlangung

des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Diplom Chemiker

Mike Dischmann

aus Cottbus

Marburg/Lahn 2014

Vom Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

Hochschulkennziffer 1180

als Dissertation am

angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2014

The reasonable man adapts himself to the world.

The unreasonable one persists in trying to adapt the world to himself.

Therefore all progress depends on the unreasonable man.

George Bernard Shaw

Danksagung

Die hier vorliegende Arbeit entstand in der Zeit vom August 2009 bis Juni 2014 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Koert an der Philipps-Universität Marburg.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. Koert für die herausfordernde Aufgabenstellung (welche mich mehr als einmal an meine Grenzen stoßen ließ), die fachliche und themenorientierte Unterstützung, die gute Betreuung sowie zahlreichen Anregungen und Diskussionen bei der Bearbeitung des Themas.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Hilt für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mario Dauber sowie Michelle Krüger möchte ich hiermit für die professionelle und freundliche Zusammenarbeit bei diesem Projekt danken.

Ebenfalls ein großes „Danke“ verdienen meine Mitstreiter auf diesem Projekt: Dr. Timo Frassetto, dessen Dissertation zu einer Art Bibel wurde und dementsprechend sehr „ausgelesen“ immer in meiner Nähe zu finden war, Dr. Jens Cordes, der den ersten Weg zum Pyrrolopyrrol aufgezeigt hat; und last but not least Dr. M. André Breuning, der nicht nur eine weitere Wege zum Pyrrolopyrrol beschritt, sondern auch sehr viel Know-How für den Anthrachinon-Baustein mitbrachte und sich am Ende vieler meiner Fragen und Ideen ausgesetzt sah.

Bei Martina Pfeiffer möchte ich mich für die unzähligen Chemikalienbestellungen und die gute und schnelle Organisation der unterschiedlichsten Dinge bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei den analytischen Abteilungen der Philipps-Universität Marburg bedanken. Ganz besonders bei Frau Dr. Xiulan Xie für die vielen zeitintensiven NMR-Messungen, sowie bei Dr. Ronald Wagner, Cornelia Mischke und Gert Häde für das Messen diverser, scheinbar nicht enden wollender 2D-Reihen und Tieftemperatur-Experimente.

Den Mitarbeitern der massenspektroskopischen Abteilung, Jan Bamberger, sowie Dr. Uwe Linne, danke ich für die schnelle Durchführung der ESI- und EI-Messungen.

Julia Baumeister, Stefanie Martin, Lars Selter und Frederic Wagner gilt mein Dank für das gründliche, zügige und kritische Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meiner Freundin Stefanie Martin danke ich für ihre Art mich auch mal von der Arbeit weg zu kriegen und ihre Engelsgeduld beim moralischen wieder Richten, wenn's mal wieder nicht so lief wie es sollte und ich eher frustriert nach Hause kam. Danke für dein Verständnis und all die kleinen und großen Momente fernab des Labors.

Großer Dank gilt meiner Familie, die durch moralische und finanzielle Unterstützung mein Studium und letztendlich auch diesen Abschluss ermöglichte.

Inhaltsverzeichnis

1.	Literaturübersicht.....	- 1 -
1.1.	Chinocycline.....	- 1 -
1.2.	Anthracycline.....	- 5 -
1.3.	Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyrrole in Naturstoffen	- 11 -
1.4.	Vorarbeiten zur Synthese der Chinocycline	- 13 -
2.	Zielsetzung.....	- 31 -
3.	Marburger Retrosynthese	- 32 -
4.	Synthesedurchführung	- 34 -
4.1.	Aufbau des Cyanofuranons 37 ^[62]	- 34 -
4.2.	Aufbau der Enone 38 und 45	- 36 -
4.3.	Hauseranellierung & Aufbau des Lactons 23	- 40 -
4.4.	Versuchte Darstellung des EF-Rings via Alkenyladdition	- 50 -
4.5.	Aufbau des Aglykons 107 via Ni-katalysierter Cyanierung.....	- 52 -
4.6.	Vergleich & Diskussion der NMR-Daten: Synthese / Isolation	- 59 -
5.	Zusammenfassung.....	- 70 -
6.	Experimenteller Teil	- 82 -
6.1.	Material und Methoden	- 82 -
6.1.1.	Allgemeine Bedingungen.....	- 82 -
6.1.2.	Lösungsmittel & Reagenzien	- 82 -
6.1.3.	Chromatographie	- 83 -
6.1.4.	Physikalische Daten	- 84 -
6.2.	Versuchsbeschreibungen	- 85 -
6.2.1.	Darstellung der Enone 38 und 45	- 85 -
6.2.2.	Darstellung der Isobenzofuranone 37 und 119	- 103 -
6.2.3.	Darstellung des Lactons 149	- 111 -
6.2.4.	Versuchte Darstellung des Isochinocyclinons via Imidato-Alkenyllithium.....	- 141 -
6.2.5.	Darstellung von Isochinocyclinon 107	- 148 -
	Literatur	VIII
	Abkürzungsverzeichnis	XI
	Anhang	XIII

Konventionen

Stereochemie

Es gelten folgende Konventionen bei der Angabe der stereochemischen Information:

Bindungen, welche unter beziehungsweise über die (Papier)Ebene weisen, werden durch gestrichelte Keile (unterhalb der Ebene) oder dicke geschwärzte Keile (oberhalb der Ebene) dargestellt.

Bei Vorliegen eines Racemats wird auf die Kennzeichnung bezüglich der Stereoinformation verzichtet. Bekannte relative Konfigurationen sind durch geschwärzte (oben) und gestrichelte (unten) Balken gekennzeichnet.

Epimerengemische mit unbekannter Stereochemie oder unbekanntem Mischungsverhältnis werden mit Wellenlinien gekennzeichnet. (vgl. Abb. 1)

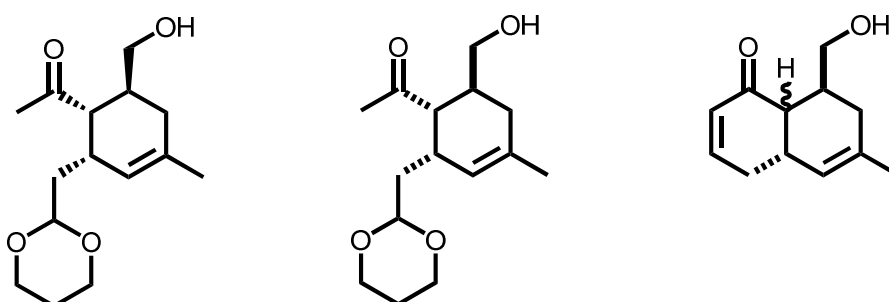


Abbildung 1: Beispiele für die Darstellung von Bindungen.

Nomenklatur

Zur besseren Vergleichbarkeit wird die Nummerierung der Chinocycline teilweise von *Furumai et al.*^[6] übernommen.

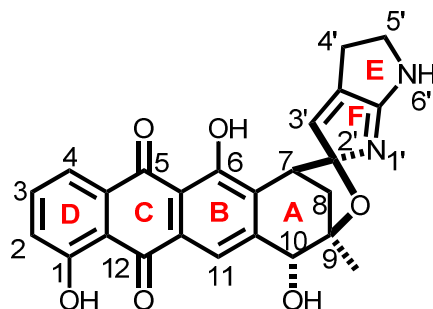


Abbildung 2: Nummerierung des Isochinocyclin Aglykons nach *Furumai et al.*^[6]

Kohlenstoffe, welche ringverknüpfend und quartär sind, werden mit (a) gekennzeichnet. Position 4 folgt demnach 4a. Vorstufen werden gemäß der geltenden Regeln der *International Union of Pure and Applied Chemistry* nummeriert.

Größe und Einheitlichkeit der Abbildungen

Zur besseren Übersichtlichkeit der gezeigten Schemata und Abbildungen wurde eine relative Vergrößerung oder Verkleinerung der gezeigten Strukturen in Kauf genommen. Es ist beabsichtigt, dass einzelne Abbildungen in ihrer Größe variieren (vgl. Abbildung 15 und 16). Eine einheitliche Anpassung der Formelgröße führte zum Verlust des Layouts und der Gesamtanschaulichkeit der jeweiligen Abbildung.

1. Literaturübersicht

1.1. Chinocycline

Entdeckung, Aufklärung, Eigenschaften

Die Klasse der Chinocycline wurde Mitte der 1950er Jahre von *Celmer*^[7] und *Martin*^[8] auf der Suche nach antibakteriell wirksamen Substanzen aus dem Bodenbakterium *Streptomyces aureofaciens* isoliert. Bereits 1957 konnten *McBride* und *English*^[9] vom *Pfizer Therapeutic Institute* in biologischen Studien zeigen, dass die vier Vertreter dieser Klasse eine hohe toxische Wirkung gegenüber *gram*-positiven Bakterien zeigen. Bei *in-vitro* Tests konnte die minimale Hemmstoffkonzentration (MHK) mit 0.78-12.5 µg/mL bestimmt werden. Gegenüber säurefesten Bakterien (z.B. *Mycobacterium tuberculosis*) wurde eine MHK von 0.02-1.6 µg/mL ermittelt.^[9] Die thermodynamisch instabileren Chinocycline zeigten dabei eine 10- bis 100-fach höhere Aktivität als die thermodynamisch stabileren Iso-Derivate. Eine ähnliche Aktivitätsdifferenz zeigt sich im Vergleich der Aglyka mit ihren glykosylierten Verwandten. So ist Chinocyclin B (**3**) etwa 100-fach potenter als das alleinige Chinocyclin-Aglykon **21**.^[10]

Die *in-vivo* Tests an tuberkulösen Mäusen war weniger vielversprechend. Nur ein sehr enges Dosisfenster von 12.5-50 µg/kg zeigte Ergebnisse, die therapeutisch nutzbar waren. Dosierungen über 100 µg/kg zeigten schwere toxikologische Folgen.^[9]

Erst etwa 50 Jahre später konnte Chinocyclin B (**3**) (vermeintlich als neue Substanz als Kosinostatin bezeichnet) sowie seine Iso-Form **4** ebenfalls aus den Bakterienstämmen *Streptomyces violaceusniger* (2007)^[11] und *Micromonospora sp.* (2002)^[10] isoliert werden. Neuere Studien von *Furumai* und *Igarashi* zeigten, dass neben der antibakteriellen Wirkung von Kosinostatin (**3**) auch eine zytotoxische Wirkung besteht. Gegenüber vielen humanen Krebszelllinien weist Chinocyclin B (**3**) eine hohe *in-vitro* Zytotoxizität auf. Der IC₅₀ liegt je nach Zelllinie bei 0.02 – 0.6 µM und ist damit vergleichbar mit bereits therapeutisch eingesetzten Wirkstoffen, wie zum Beispiel Aclacinomycin A (**9**). Weiterhin konnte eine Inhibierung der humanen Topoisomerasen I und IIα nachgewiesen werden.^[10]

Furumai et al. waren es auch, die 2002 die Struktur der Chinocycline mittels NMR-Spektroskopie^[6] vollständig aufklären konnten. Erste Teilstrukturen waren bereits bekannt. *Webb et al.* konnten bereits 1962 über Derivatisierungen Rückschlüsse auf die Zuckerkomponente(n) der Wirkstoffe von *Streptomyces aureofaciens* ziehen.^[12] Eine eindeutige Zuordnung und Aufklärung der Zuckerreste der Chinocycline gelang 1972 *Matern et al.*^[13]

Erstmals 1963^[14] gelang es *Meyer et al.* Teilstrukturen des Aglykons von Isochinocyclin A (**1**) zu identifizieren. Der anthrachinoide Grundkörper und der Zucker konnten nachgewiesen werden, jedoch blieb das Substitutionsmuster des A-Ringes unbekannt. 1964 gelang *Tulinsky*^[15] eine Kristallstruktur von Isochinocyclin A (**1**) zu erhalten.

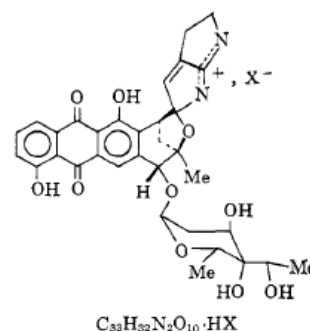


Abbildung 3: Kristallstruktur von *Tulinsky*.^[15]

Struktur der Chinocycline

Den Chinocyclinen liegt ein tetracyclischer anthrachinoider Grundkörper (A,B,C,D-Ring) zugrunde, welcher am A-Ring über ein spirocyclisches *N,O*-Acetal ein Pyrrolopyrrol (E,F-Ring) trägt. Die Chinocycline (**2** und **3**) unterscheiden sich von ihren „Iso“-Verwandten (**1** und **4**) in der Drehung des Spiro-*N,O*-Acetals in der 2'-Position. Die A- und die B-Reihe unterscheiden sich in der Oxidationsstufe der Seitenkette der Zuckerkomponente.

Die vier bis heute bekannten Chinocycline sind nachfolgend (Abbildung 4) gezeigt.

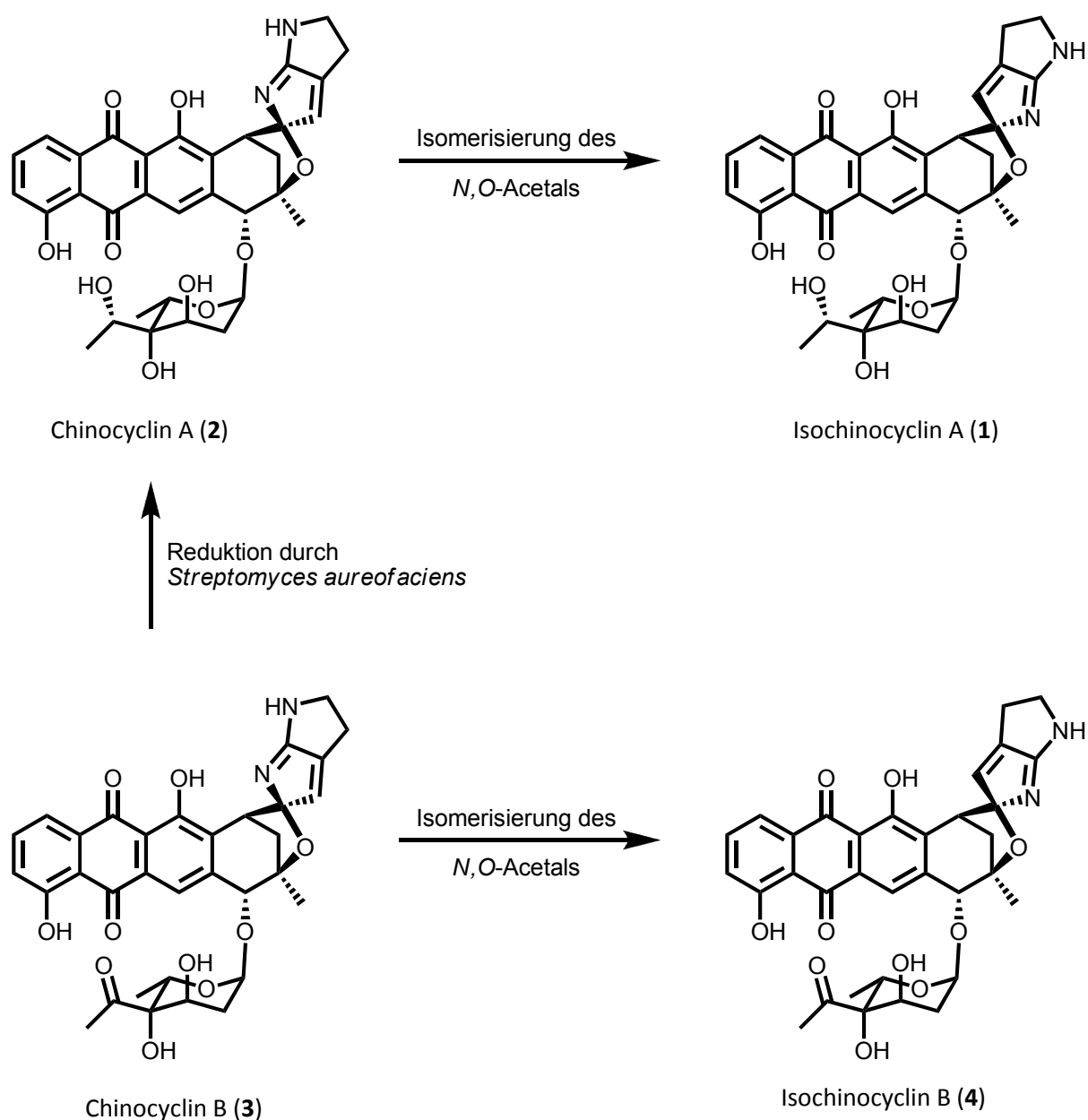


Abbildung 4: Klasse der Chinocycline.

Die Isomerisierung des *N,O*-Acetals erfolgt säurekatalytisch und ist irreversibel.^[6] Die Halbwertszeit der Chinocycline beträgt in Methanol 3 Tage.^[7] Daher konnten die Chinocycline (**2** und **3**) trotz großer Bemühungen nicht von Isochinocyclinen (**1** und **4**) getrennt erhalten werden.^[7-9]

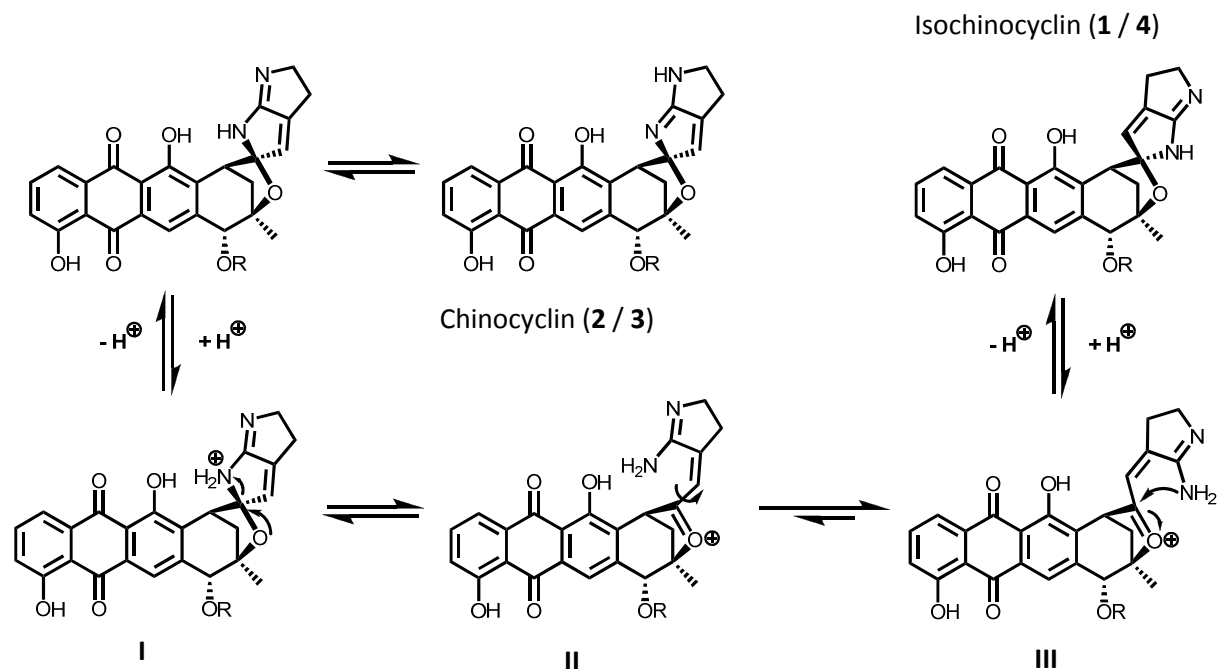


Abbildung 5: Isomerisierung der Chinocycline nach Furumai.^[6]

Für die Isomerisierung des Spirozentrums wird angenommen, dass die Pyrrolopyrrol-Einheit (des Chinocyclins (**2** und **3**)) protoniert wird, und das *N,O*-Acetal unter Bildung eines freien Amidins und eines Oxoniumions geöffnet wird. Daher ist der E-Ring frei drehbar kann zum thermodynamisch stabileren Isochinocyclin (**1** und **4**) schließen.^[6]

1.2. Anthracycline

Struktur der Anthracycline^[16]

Anthracycline sind aromatische Polyketide, die meist farbig sind. Sie sind in die Klasse der Sekundärmetabolite diverser Mikroorganismen einzuordnen und haben aufgrund ihrer antibiotischen und zytotoxischen Wirkung die Funktion einer chemischen Abwehr gegenüber konkurrierenden Organismen. Sie besitzen ein von Anthrachinon abgeleitetes Grundgerüst, sowie eine am gesättigten A-Ring α -glykosidisch verknüpfte Zuckereinheit.

Bereits 1950 konnte von *Brockmann* und *Bauer* aus *Streptomyces purpureus* das erste antibiotisch und zytotoxisch wirksame Anthracyclin namens β -Rhodomycin (**5**)^[17] isoliert werden. Prominenteste Vertreter, die auch in der Medizin als Cytostatika eingesetzt werden, sind Daunorubicin (**6**) und Doxorubicin (**7**). Die strukturelle Verwandtschaft der Anthracycline ist in Abbildung 6 exemplarisch dargestellt. Hierbei handelt es sich um vergleichsweise einfache Verbindungen.

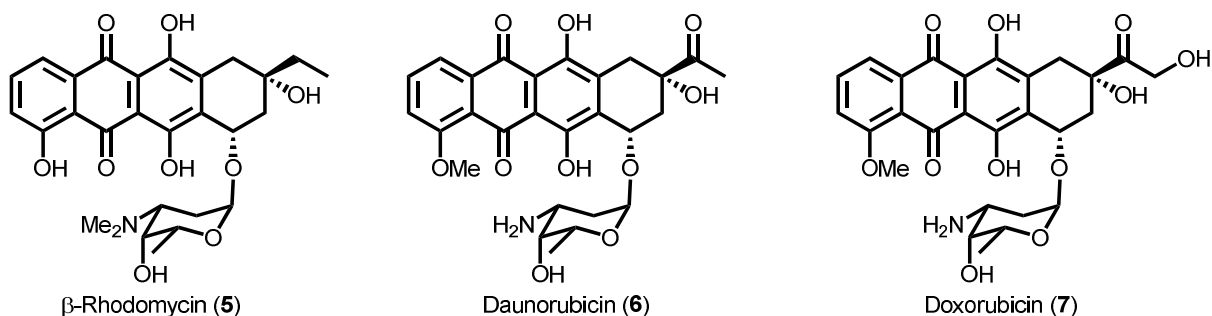


Abbildung 6: diverse Anthracycline im Vergleich.

Durch Variation der Zuckerreste oder der Substitutionsmuster der Ringe A – D können auch komplexere Anthracycline erhalten werden, wie in Abbildung 7 exemplarisch dargestellt.

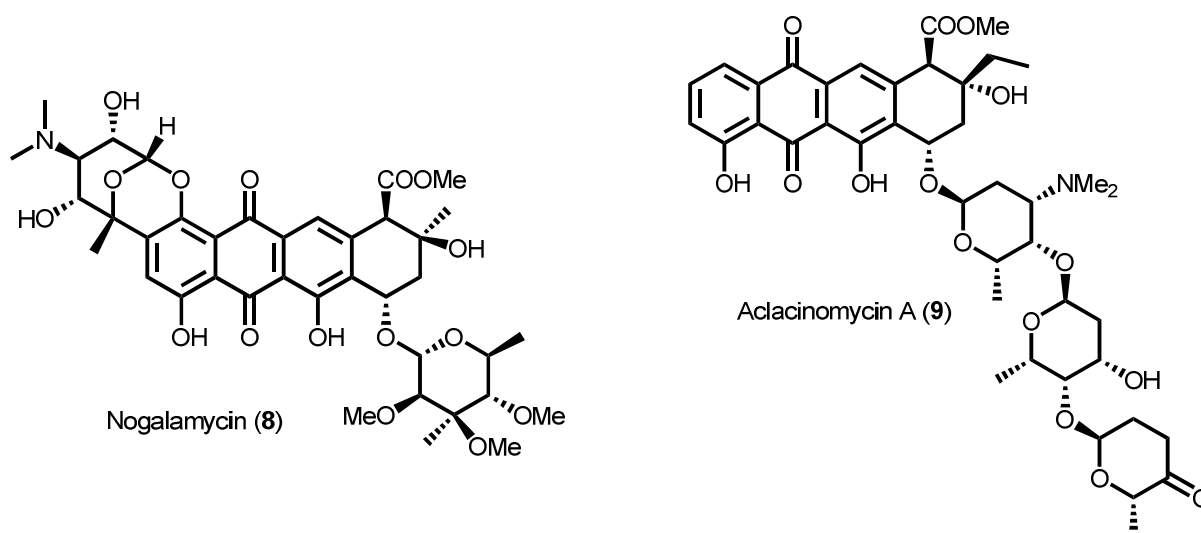


Abbildung 7: Nogalamycin (8)^[18] und Aclacinomycin A (9).^[19]

Wirkmechanismen der Anthracycline

Aktuell werden fünf Wirkmechanismen der Anthracycline diskutiert.^[5] Da sich die Anthracycline strukturell sehr ähneln wird davon ausgegangen, dass ähnliche Wirkmechanismen vorliegen. Welche „Rolle“ hierbei die Zuckerkomponenten erfüllen ist nur teilweise bekannt. Bei den (Iso)-Chinocyclinen (**1 – 4**) ist die Funktion der Pyrrolopyrrol-Einheit bisher ungeklärt, als gesichert können jedoch folgende Mechanismen angesehen werden:

Intercalation in die DNA

Die DNA ist der Träger der Erbinformation. Sie ist für gewöhnlich in einer Doppelhelix organisiert, liegt aber innerhalb der Zelle nicht frei als solche vor, sondern wird durch Proteine zum Chromatin komplexiert. Die Doppelhelix „wickelt“ sich hierbei zunächst um so genannte Histone. Diese Proteinoktamere sind positiv geladen und sind damit in der Lage die durch die

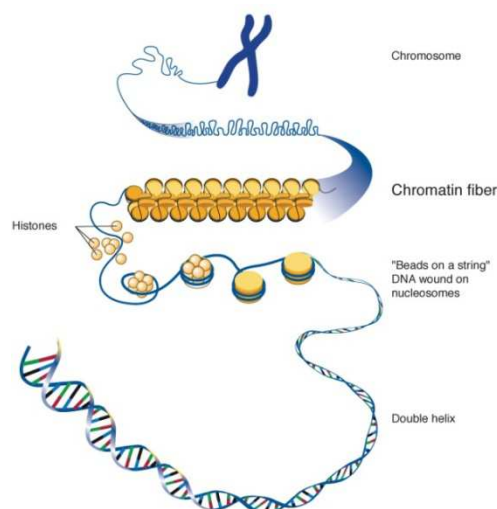


Abbildung 8: Von der DNA zum Chromosom^[80]

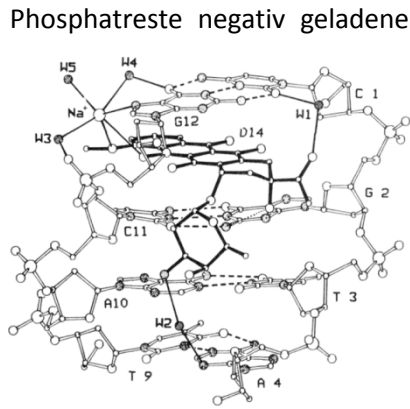


Abbildung 9: Intercalation von Daunomycin D14 in DNA-Basen CGTACG^[4]

Phosphatreste negativ geladene DNA zu stabilisieren. Die so entstehenden Stränge lagern sich mehrfach helikal zusammen und verstärken sich gegenseitig erneut und werden durch weitere Proteine zusammen gehalten. Diese „Verknäulung“ komprimiert die DNA auf ein sehr kleines Volumen, stabilisiert sie für Mitose oder Meiose und hat regulativen Einfluss auf die Genexpression. Diese Struktur wird durch Einlagerung der Anthracycline in die DNA-Doppelhelix zerstört. Der planare tetracyclische Teil schiebt sich so zwischen die Basenpaare der DNA, dass die Hauptachse nahezu senkrecht zur Achse der Doppelhelix steht. Diese Einlagerung wird durch hydrophobe Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken sowie π -stacking stabilisiert. Der Zucker füllt hierbei als eine Art „Anker“ kleine Furchen in der DNA-Struktur.^[4]

Die Folge dieser Intercalation ist eine Strukturänderung des Chromatins.^[20] Dieses wird denaturiert und aggregiert irreversibel, sodass eine Transkription oder Replikation nicht mehr möglich ist.^[21]

Ebenfalls möglich ist eine kovalente Bindung freier Aminofunktionen der Zuckerreste diverser Anthracycline über ein *N,N*-Acetal an Aminofunktionen der DNA. Die Intercalations-bedingten Effekte werden so über diesen „virtual crosslink“ verstärkt.^[3]

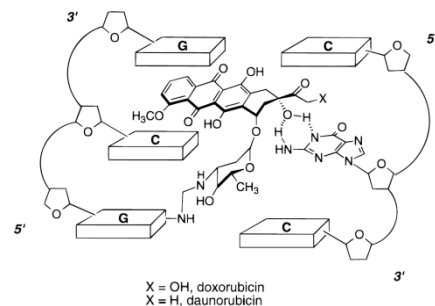


Abbildung 10: "Virtual crosslink" DNA – Anthracycline.^[3]

Inhibierung der DNA-Topoisomerase II

Die Topoisomerase II ist ein Schlüsselenzym bei der Zellteilung. Sie ändert die Topologie, also die räumliche Anordnung der DNA, ohne dabei die Basensequenz und damit die Erbinformation, zu verändern. Hierzu werden kontrolliert Doppelstrangbrüche in der DNA erzeugt, die räumliche Änderung vorgenommen, und die getrennten Stränge wieder vereint. Die Anthracycline greifen hierbei nicht in den Prozess des Strangbruchs oder der Isomerisierung ein, aber sie stabilisieren den intermediär gebildeten Komplex, der aus den gebrochenen Strängen der DNA und den Tyrosinresten der DNA-Topoisomerase II gebildet wird. Durch diese Stabilität des neuen ternären Komplexes^[22] ist

eine Rekombination der gebrochenen DNA-Stränge nicht mehr möglich. Es kommt zum Zelltod, da der Zellzyklus zum Erliegen kommt. Durch leicht veränderte Genexpression der Topoisomerase II kann jedoch schnell eine Resistenz der Tumorzellen^[23] erreicht werden. Weiterhin haben neuere Forschungen gezeigt, dass der Eingriff der Anthracycline in den Topoisomerase-DNA-Komplex für die hohe Kardiotoxizität verantwortlich ist.^[24] Es wurde erst angenommen, dass Anthracycline reaktive Sauerstoffspezies (ROS) generieren würden, die mit DNA, sowie Proteinen und Lipiden interagieren um so zur Dysfunktion des Herzmuskels auf zellulärer Ebene führen.^[24]

Inhibierung des 26S Proteasoms

Bei einem Proteasom handelt es sich um einen Proteinkomplex, welcher sowohl im Zellkern, als auch im Cytoplasma zu finden ist. Es baut Proteine in der Zelle zu diversen Fragmenten ab und gehört damit zu den Peptidasen. Es ist ein Bestandteil der Proteinqualitätskontrolle in eukariontischen Zellen und dient dem Überleben der Zelle durch Aufrechterhaltung eines funktionierenden Proteoms. Es wirkt regulierend im Proteinhaushalt und nimmt Einfluss beim Abbau regulierend wirkender Proteine, welche Zellwachstum und Stoffwechsel steuern.^[25] Das 26S-Proteasom besteht aus einer 20S-Einheit im Kern (in Abb. 11 gelb), in der Proteine abgebaut werden und aus zwei weiteren 19S-Untereinheiten als „Caps“ (in Abb. 10 blau). Das Proteasom selbst besteht wiederum aus Proteinen.

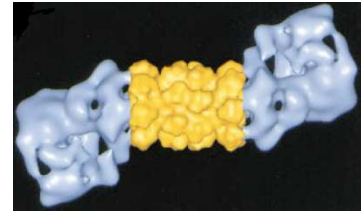


Abbildung 11: 26S-Proteasom^[2]

Anthracycline können allosterisch an die 20S-Untereinheit des 26S-Proteasoms binden und inhibieren dadurch das Proteasom. Folge dieser Hemmung ist eine fortlaufende Anhäufung von Proteinen in der Zelle, was zur Apoptose führt.^[26]

NADPH-vermittelte Bildung freier Radikale

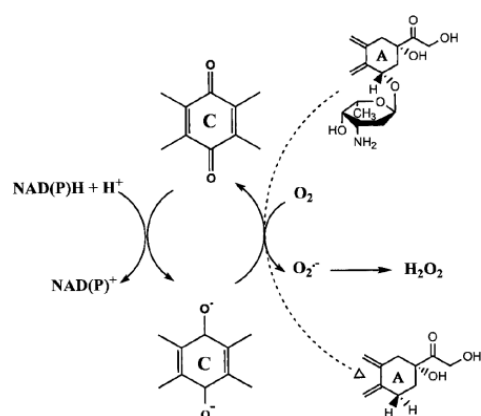
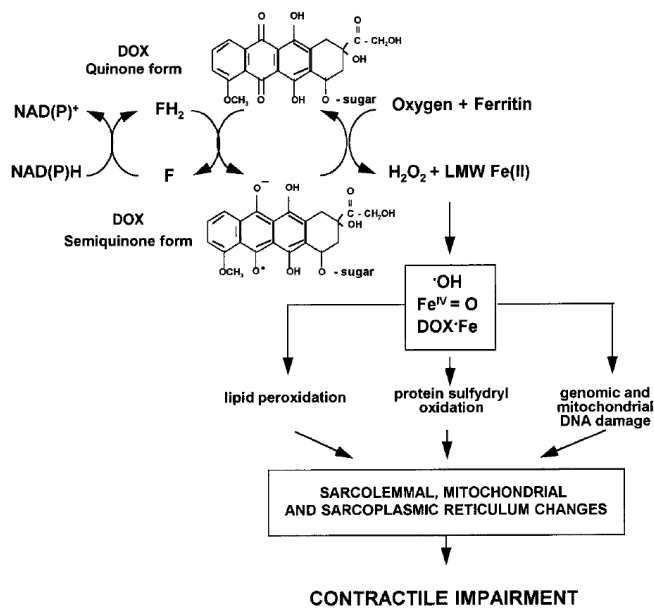


Abbildung 12: Ein-Elektron Redox-Cyclus der Anthrachinone.^[5]

Die Chinonfunktion der Anthracycline kann durch körpereigene NADPH-induzierte Einelektronenübertragung zum Semichinonradikal reduziert werden. Dieses sehr reaktive Semichinon kann unter physiologischen Bedingungen Sauerstoffmoleküle zu Hyperoxid-Anionen (O₂^{•-}) reduzieren. Die Folge sind weitere reaktive Sauerstoffspezies, darunter auch Wasserstoffperoxid.^[27] Ebenfalls möglich ist eine reduktive Spaltung der glycosidischen Bindung des Zuckerrestes an C10. Das entstehende 10-Desoxyaglykon ist lipophiler als seine glycosylierten Verwandten und lagert sich vermehrt in

Zellmembranen ein. Dort finden weitere Radikalreaktionen statt, sodass die Membran und deren Bestandteile direkt geschädigt werden.^[28] Weiterhin wurde die Reduktion zu Daunorubicinol und Doxorubicinol^[29] sowie die Rolle von Metaboliten^[30] der Anthracycline diskutiert und untersucht. Die Konzentration der Radikale ist allerdings zu gering, um effektive DNA-Schädigungen zu erzielen. Daher sind sie in der Krebstherapie weniger von Bedeutung. Hier dominieren die Strangbrüche, welche durch Hemmung der Topoisomerase II hervorgerufen werden. Die Bildung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) wurde lange als Ursache für die Kardiotoxizität der Anthracycline verantwortlich gemacht und es wurde versucht mittels Antioxidantien diesen Nebeneffekt zu mildern. Wie bereits obig angedeutet,^[24] konnten 2012 erste Hinweise gesammelt werden, die diese Annahme widerlegen.

Eisen-katalysierte Bildung von Hydroxylradikalen

Abbildung 13: Reduktion und Lipidperoxidation.^[1]

hierbei ebenfalls aus der Lipidperoxidation entstehenden Malondialdehyde wirken mutagen auf die betreffenden Zellen.^[32]

Wird Ferritin, oder andere eisen(III)haltige Komplexe, durch Hyperoxidionen reduziert, entstehen Eisen(II)-ionen, welche aus Wasserstoffperoxid Hydroxylradikale generieren können. Dies kann zu einer Kettenreaktion führen, sodass Fe(II), •OH und Fe^{IV}=O vorliegen.^[1] Anthracycline erzeugen nicht nur diese Hyperoxide und Wasserstoffperoxid, sondern, sie bilden ebenfalls stabile Komplexe mit Eisen(II)- und Eisen(IV)-ionen. Die dabei entstehenden Hydroxylradikale •OH reagieren mit zelleigenen Verbindungen wie Spermin und Lipiden zu Formaldehyd.^[31] Die

1.3. Pyrrolo[2,3-*b*]pyrrole in Naturstoffen

Eine Datenbankrecherche in *SciFinder* oder *Reaxys* macht sehr schnell deutlich, dass die Substruktur des EF-Ringes der Chinocycline einzigartig ist. Es werden ausschließlich die Chinocycline (**1** – **4**) und deren Verwandte gefunden. Wird die Suche erweitert, lassen sich Pyrrolo[2,3-*b*]pyrrole in der Natur finden. Diese treten jedoch nur in benzanellierter Form auf, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Pyrroloindol-Tricyclus biosynthetisch aus Tryptophan^[33] aufgebaut wird. Beispielhaft sind unten Okaramin B (**10**),^[34] Roquefortin G (**11**),^[35] Leptosin J (**13**),^[36] sowie Notoamid K (**12**)^[37] aufgeführt.

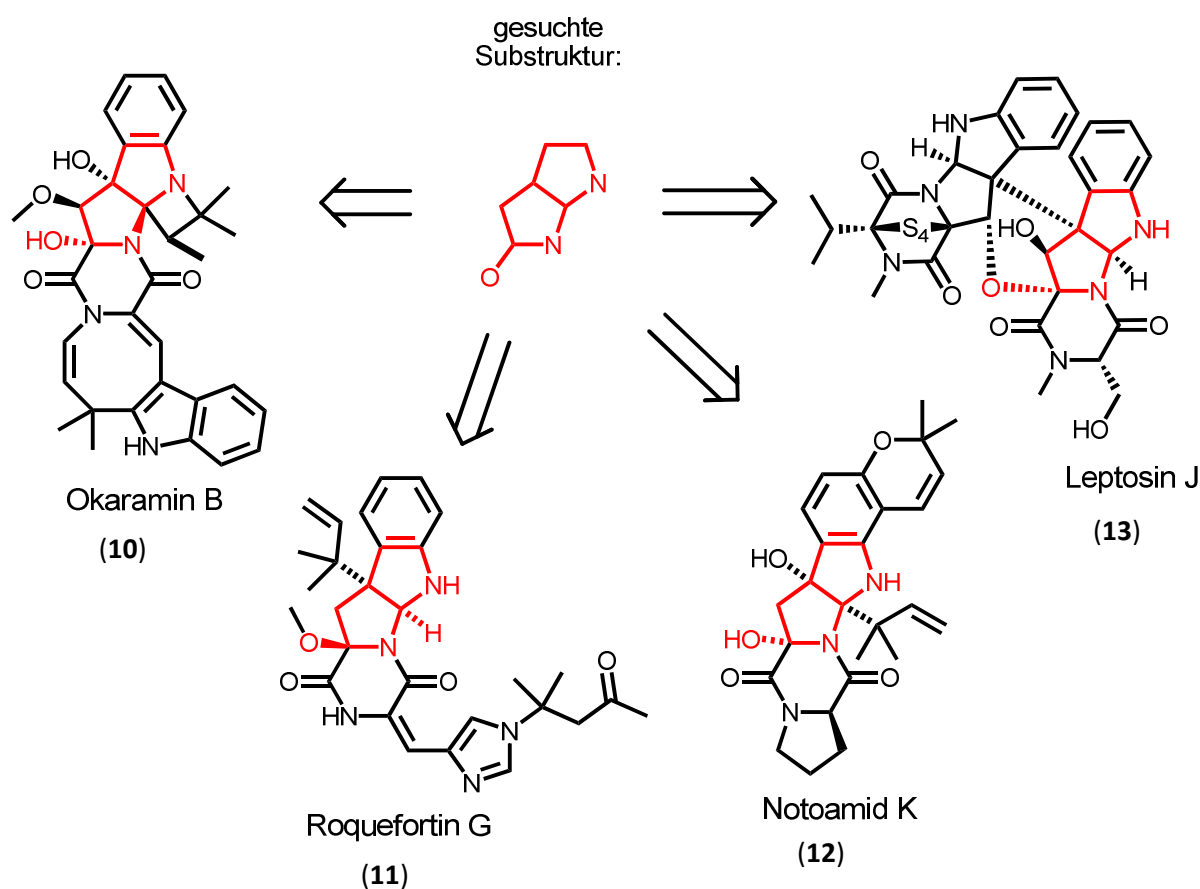


Abbildung 14: Naturstoffe, welche ein Pyrrolopyrrol-*N,O*-Acetal als Substruktur beinhalten.

Es handelt sich hierbei jeweils nur um Stellvertreter aus Serien eng verwandter Naturstoffe. Gemeinsam haben sie nicht nur das Pyrrolopyrrol, sondern auch einen Piperazindionring. Wird der Piperazindionring variiert, lassen sich weitere Vertreter finden, welche dem Chinocyclin ähnlich ein Pyrrolopyrrol mit *N,O*-Acetal tragen.

Wird die Suche ausgeweitet und das *N,O*-Acetal zum Lactam „oxidiert“, werden ebenfalls nur benzanellierte Naturstoffe gefunden, welche eng miteinander verwandt sind. Exemplarisch sei hier das Securamin D (**18**)^[38] und das Leuconodin C (**20**)^[39] aufgeführt, sowie das Cruciferan (**19**),^[40] welches der erste isolierte Naturstoff mit einem Pyrrolo[2,3-*b*]indolo[5,5*a*,6-*b*,*a*]quinazolin Grundkörper ist.

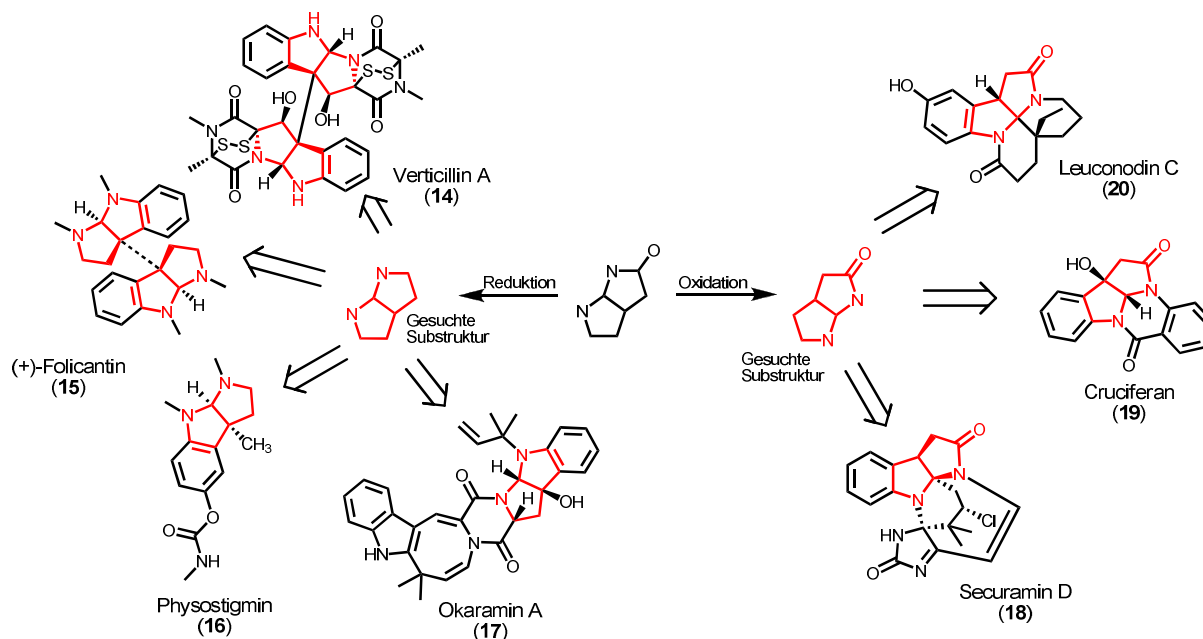


Abbildung 15: Entfernte „Verwandte“ des Pyrrolopyrrols der Chinocycline.

Wird das *N,O*-Acetal „reduziert“ und nach freien Pyrrolopyrrol-Strukturen gesucht, lassen sich viele der zuvor genannten Verbindungen in reduzierter Form finden (z.B. Okaramin A (**17**)^[41]), aber auch mono- bis oligomer auftretende Pyrroloindol-Strukturen. Beispielhaft erwähnt sollen hierbei sein: Physostigmin (**16**)^[42] ein Acetylcholinesterase-Hemmer, sowie Gegenmittel bei diversen Vergiftungen, als auch Folicanthin (**15**)^[43] und Verticillin A (**14**)^[44]

1.4. Vorarbeiten zur Synthese der Chinocycline

Marburger Retrosynthese von Chinocyclin (2)

In Abbildung 16 ist die Marburger Retrosynthese von Chinocyclin A (**2**) gezeigt. Diese basiert auf Vorarbeiten von T. Frassetto,^[45] C. König,^[46] J. Cordes,^[47] und M. A. Breuning.^[48] Nach einer Glykosilierungsreaktion sollte Chinocyclin A (**2**) aus dem Aglykon **21** und der Zuckerkomponente **22** zugänglich sein. Aglykon **21** lässt sich auf das tetracyclische Lacton **23** zurückführen. Die darin enthaltenen Stereozentren werden durch das Stereozentrum in Enon **24** aufgebaut.

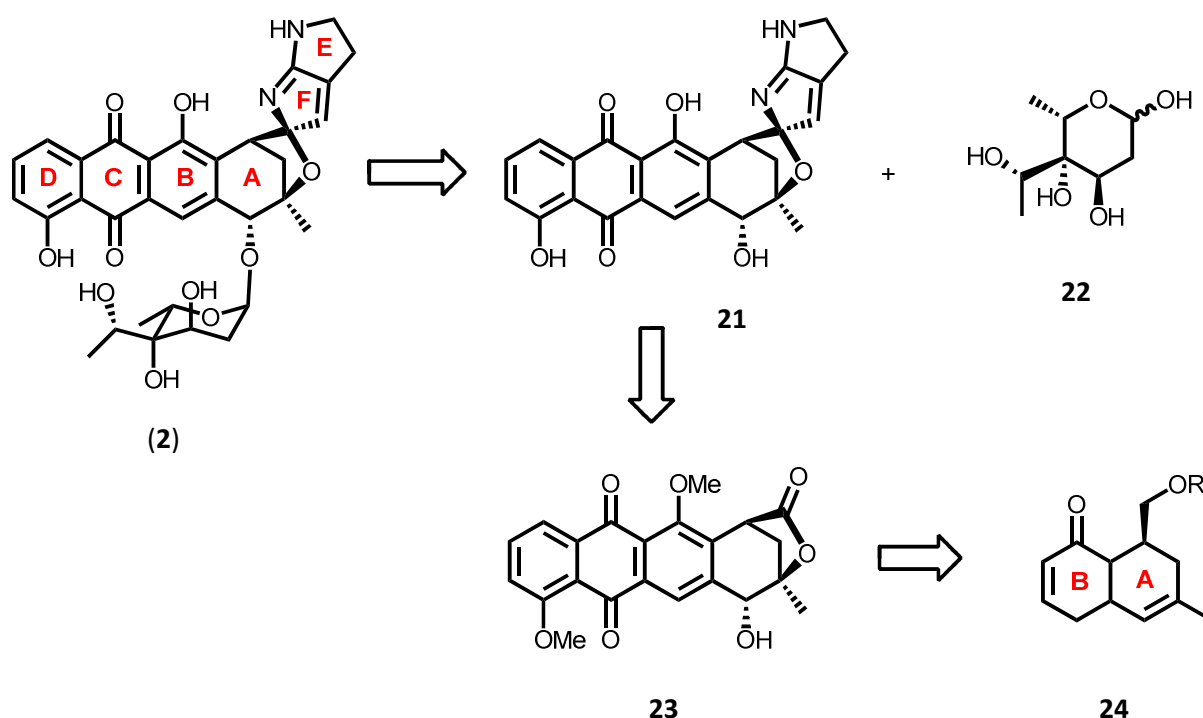


Abbildung 16: Marburger Retrosynthese von Chinocyclin A.

In der Arbeitsgruppe Koert wurden bereits Teillösungen zu einzelnen Fragestellungen erarbeitet, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Synthese der Dihydrotrioxacarcinose B **22**

Die für die Totalsynthese von Chinocyclin/Isochinocyclin A (**1** und **2**) benötigte Dihydrotrioxacarcinose B (**22**) konnte bereits 1978 als Methylglycosid **25** von *Paulsen* und *Sinnwell*^[49] in 9 linearen Stufen hergestellt werden. Die Gesamtausbeute betrug hierbei 0.3%.

Für die Chinocyclin/Isochinocyclin B (**3** und **4**) – Reihe konnten *Magauer* und *Myers*^[50] das Methylglycosid der α -Trioxacarcinose B im Jahr 2011 mit einer Gesamtausbeute von 5.5% in 9 Stufen darstellen.

Für die Totalsynthese von Chinocyclin/Isochinocyclin A (**1** und **2**) wird daher ein effizienterer Weg benötigt. *C. M. König*^[46] aus dem Arbeitskreis *Koert* konnte 2007 in 15 linearen Stufen die erforderliche Dihydrotrioxacarcinose B (**22**) als Methylglycosid **25** mit einer Gesamtausbeute von 6.3% darstellen.

Retrosynthetisch betrachtet lässt sich das Methylglykosid Dihydrotrioxacarcinose B **25** auf den Allylalkohol **26** zurückführen. Dieser ist darstellbar aus dem Ester **27**. Der Ester **27** kann aus γ -Hydroxylacton **28** generiert werden, welcher seinerseits aus dem Enon **29** darstellbar ist.

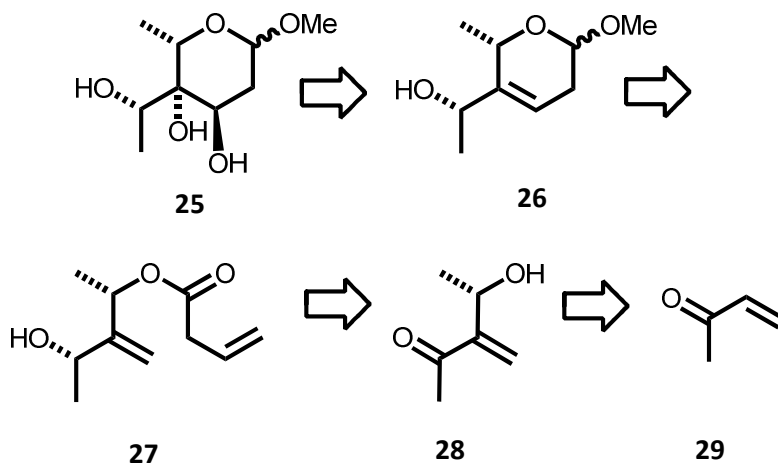
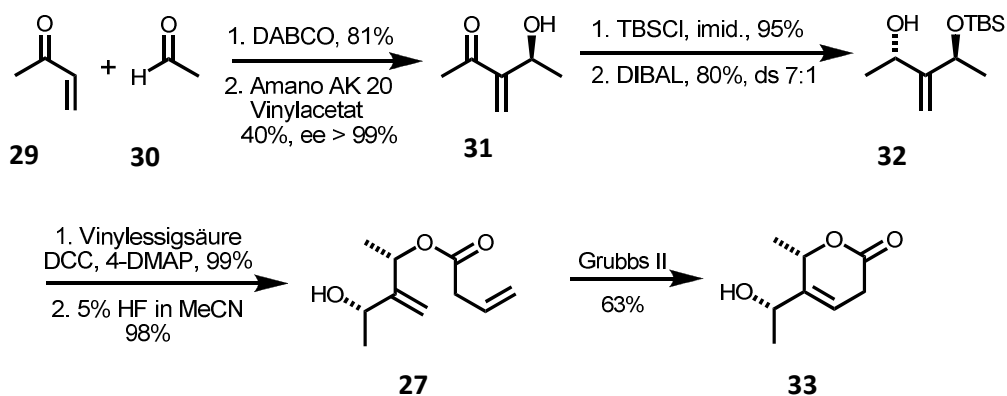


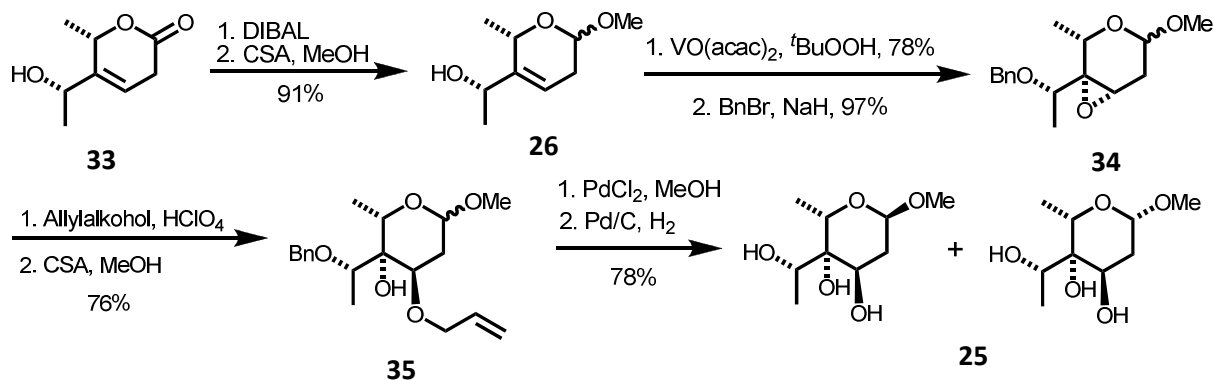
Abbildung 17: Retrosynthetische Betrachtung der Dihydrotrioxacarcinose B (**22**).^[46]

Basierend auf dieser Retrosynthese gelang es *C. M. König* ausgehend vom Enon **29** in einer racemischen *Baylis-Hillman*-Reaktion das Enon **rac-31** racemisch zu erhalten. Anschließend folgte eine enzymatische Racematspaltung. Der resultierende enantiomerenreine Alkohol **31** wurde geschützt und unter *Yamamoto*-Bedingungen^[51] mit DIBAL mit einer Diastereoselektivität von 7:1 in das *anti*-Produkt **32** überführt.

Abbildung 18: Synthese des Zuckers nach C. M. König, Teil 1.^[46]

Anschließend Aktiv-Veresterung des Allylalkohols **32** mit Vinyllessigsäure und nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe lieferte in hervorragenden Ausbeuten den Ester **27**. Dieser wurde in einer Ringschlussmetathese mittels Grubbs II – Katalysator in das Lacton **33** cyclisiert.

Lacton **33** wurde reduktiv mit DIBAL zum Hemi-Acetal reduziert und dieses sauer in Methanol in das Methylglycosid **26** überführt. Unter *Sharpless*-Bedingungen^[52] wurde die Doppelbindung substratkontrolliert zum α -Epoxid oxidiert und der verbleibende Alkohol zum Ether **34** benzyliert.

Abbildung 19: Synthese des Zuckers nach C. M. König, Teil 2.^[46]

Das Epoxid **34** wurde sauer durch Allylalkohol zum *trans*-diaxialen Produkt geöffnet, wobei auch das Methylglycosid in das Allylglycosid überführt wurde. Erneuter Umsatz im Sauren mit Methanol bildete das Methylglykosid **35**. Abschließende Entfernung des Allylethers, sowie des Benzylethers lieferte Methylglykosid **25**.

Aufbau ABCDG-Lacton **23** der Chinocycline

Im Rahmen seiner Dissertation gelang es *T. Frassetto*^[45] im Arbeitskreis *Koert* das ABCDG-Lacton **23** als wichtigen Vorläufer für die Synthese der Chinocycline zu synthetisieren. Das Lacton **23** wird hierbei auf die Carbonsäure **36** zurückgeführt, welche ihrerseits auf ein literaturbekanntes Cyanolacton **37**^[53] und ein Enonbicyclus **38** zurückgeführt werden kann. Der Enonbicyclus **38** ist über eine *Diels-Alder* Reaktion zugänglich.

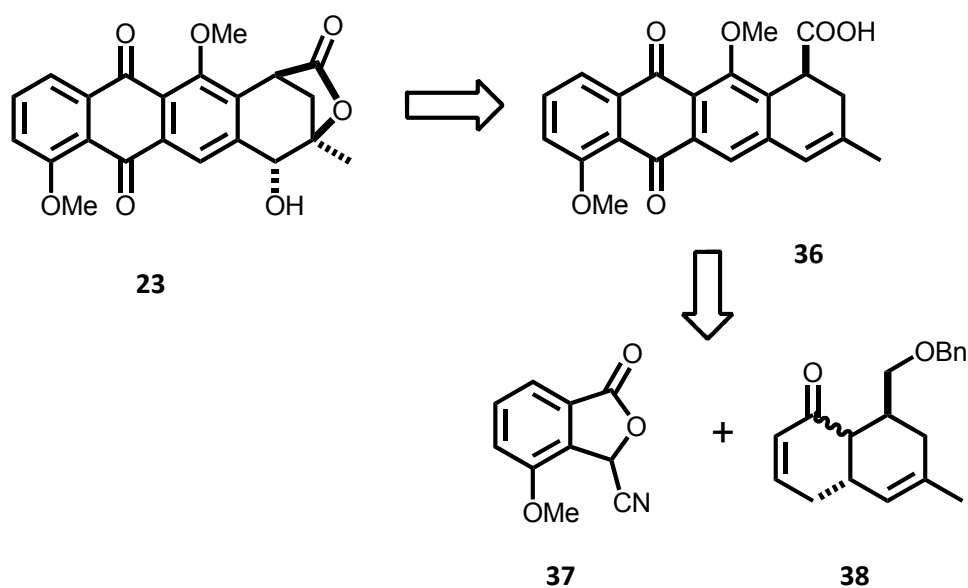


Abbildung 20: Retrosynthese des ABCDG-Lactons nach *T. Frassetto*.^[45]

In seiner Dissertation^[45] erreichte *T. Frassetto* das gewünschte Lacton **23** in 15 Stufen beginnend auf literaturbekannten Verbindungen mit einer Gesamtausbeute von 0.02%. Hierbei handelt es sich um eine racemische Synthese. Die Stereozentren sind relativ zueinander zu betrachten und sind nicht absolut.

Basierend auf der Retrosynthese wurde zunächst das Dien **42** für die anschließende *Diels-Alder*-Reaktion gebildet. Hierzu wurde das literaturbekannte Iodid **39**^[54] mit ^tBuLi in das Lithiumorganyl überführt und mit Methacrolein in einer 1,2-Addition zum sekundären Alkohol **40** umgesetzt, welcher anschließend mit Essigsäureanhydrid in das Acetat **41** umgewandelt wurde.

Eine folgende Palladium-katalysierte *E*-selektive Eliminierung ergab das gewünschte Dien **42** in guter Ausbeute.

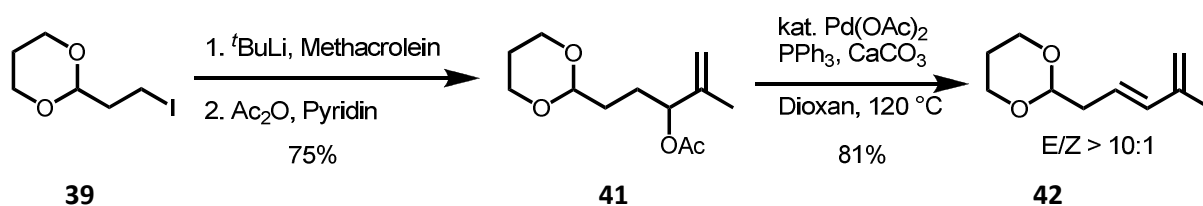


Abbildung 21: Bildung des Diens **42** für die *Diels-Alder*-Reaktion.^[45]

Eine *Lewis*säure-katalysierte intermolekulare *Diels-Alder*-Reaktion des Diens **42** mit dem literaturbekannten Dienophil **43**^[55] mit anschließender Aldolkondensation liefert das gewünschte racemische Enon **38**.

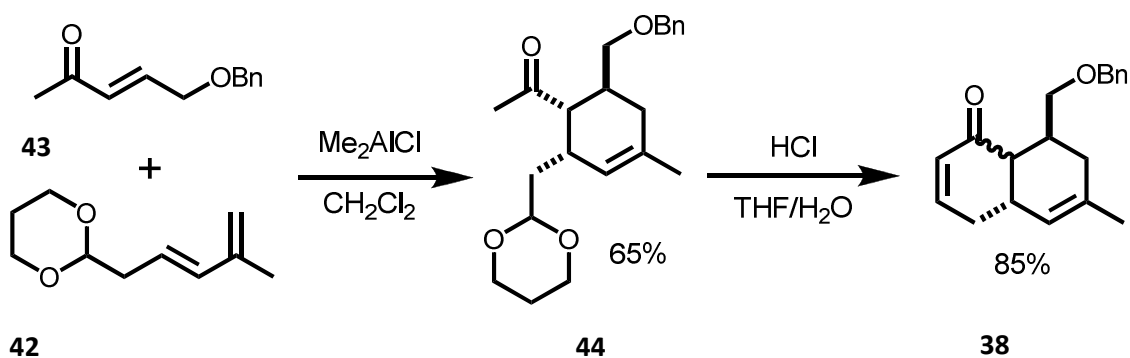


Abbildung 22: *Diels-Alder*-Reaktion und Aldolkondensation zum Enon **38**.^[45]

Anschließendes Umsatz des Enons **38** mit dem literaturbekannten Cyanolacton **37** in einer *Hauser-Anellierung*^[56] mit Lithium-*tert*-butylat lieferte das *Hauser*-Produkt **46**. Dieses wurde an Luft in der Hitze zum Anthrachinonsystem **47** oxidiert.

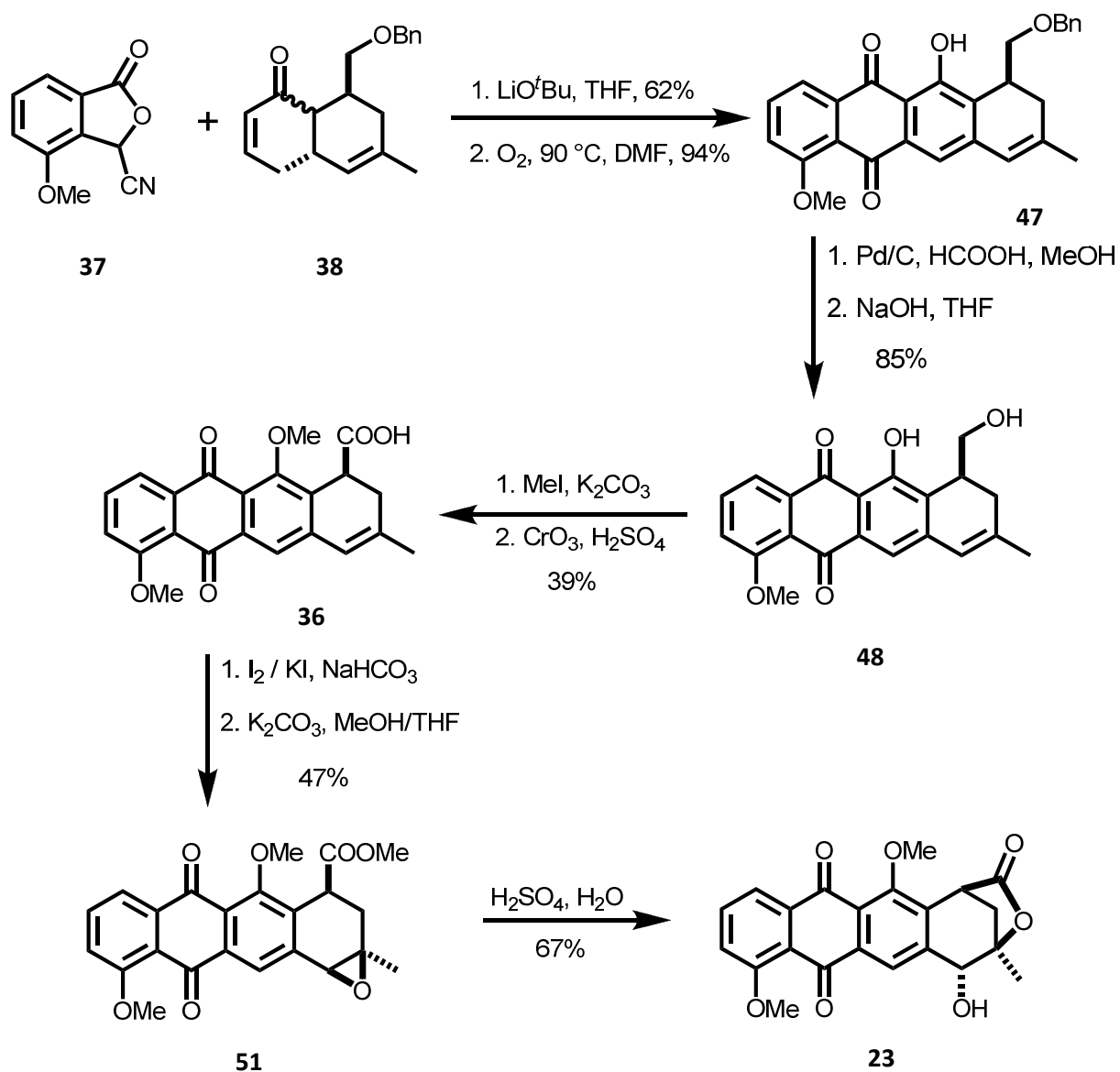


Abbildung 23: Aufbau des ABCDG-Lactons **23** via *Hauser-Anellierung*.^[45]

Anthrachinon **47** wurde transferhydrogenolytisch mit Palladium und Ameisensäure zum primären Alkohol **48** entschützt und das Phenol mit Methyljodid methyliert (**48** → **49**). Anschließende *Jones*-Oxidation des primären Alkohols **49** lieferte Carbonsäure **36**. Diese wurde mittels einer Iod-Lactonisierung und anschließender Verseifung mit Methanol in das Epoxid **51** überführt. Umsatz mit wässriger Schwefelsäure in Aceton lieferte durch Öffnung des Epoxids in Benzylstellung das Hydroxylacton **23**.

Die Säure **55** wurde aus dem einfach veretherten Diol **56** hergestellt, indem einer Braunsteinoxidation des allylischen Alkoholes zum Aldehyd eine *Pinnick*-Oxidation zur Säure **55** folgte. Eine Aktiv-Veresterung lieferte den *Diels-Alder*-Vorläufer **53**.

Mit dem Vorläufer **53** in den Händen wurde CBS-katalysiert eine enantioselektive intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion durchgeführt, um so das Lacton **52a/b** zu erhalten.

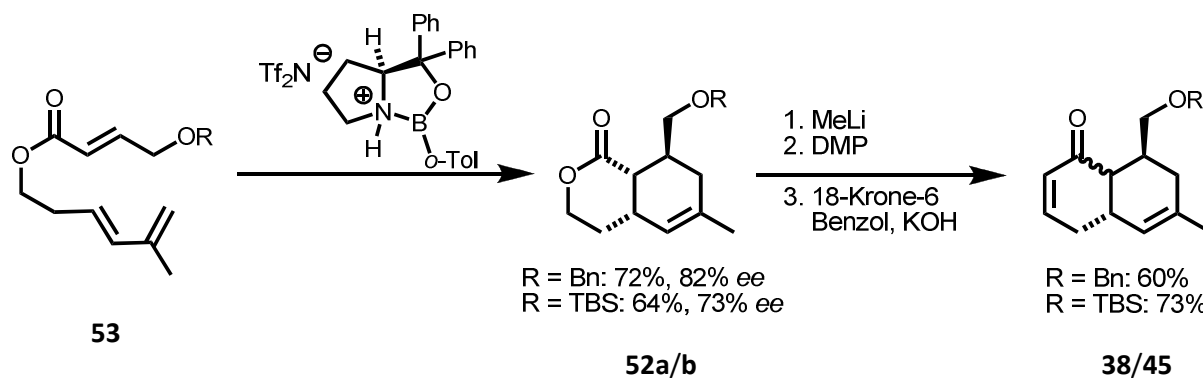


Abbildung 26: Enantioselektive *Diels-Alder*-Reaktion und Derivatisierung zum Hauser-Edukt (**38/45**).^[48]

Die Reaktion des Lactons **52** mit Methyllithium führte zur Öffnung des Lactons zum Keton. Der resultierende primäre Alkohol wurde mit *Dess-Martin*-Reagenz zum Aldehyd oxidiert. Umsatz mit KOH in Benzol führte zur Aldolkondensation des Ketons und des Aldehydes zum gewünschten Enon **38 / 45** ohne die Schutzgruppen zu entfernen.

Synthetischer Zugang zur Pyrrolopyrrol Struktur der Chinocycline

Während seiner Dissertation^[47, 58] gelang es *J. Cordes* im Arbeitskreis *Koert* die Substruktur des Pyrrolopyrrols der Chinocycline zu erhalten. Dabei wurde an einem weit fortgeschrittenen Modellsystem **59** die Pyrrolopyrrol-Teilstruktur der Isochinocycline erreicht. Retrosynthetisch wurde hierbei teilweise auf Kenntnisse^[45] von *T. Frassetto* zurück gegriffen.

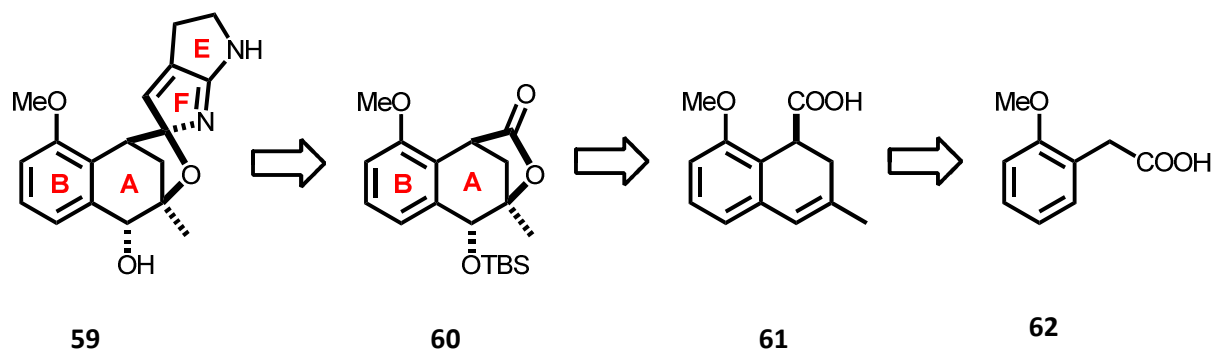


Abbildung 27: Retrosynthese des Pyrrolopyrrols des Isochinocyclin-Modellsystems **59**.^[58]

Das *N,O*-Acetal **59** kann retrosynthetisch auf das Lacton **60** zurückgeführt werden. Damit weist der gesättigte Ring A das gleiche Substitutionsmuster auf wie das von *T. Frassetto* erreichte Lacton **23**. Das Lacton **60** lässt sich auf die Carbonsäure **61** zurückführen, die strukturelle Ähnlichkeit mit dem von *M. A. Breuning* synthetisierten chiralen AB-Ring-Baustein **38** der Chinocycline hat. Säure **61** wiederum ist darstellbar aus der Phenyllessigsäure **62**.

Ausgehend von kommerziell erhältlichen Startsubstanzen konnte *J. Cordes* das Pyrrolopyrrol der Isochinocycline in einem Modellsystem in 15 linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 17.4% darstellen.

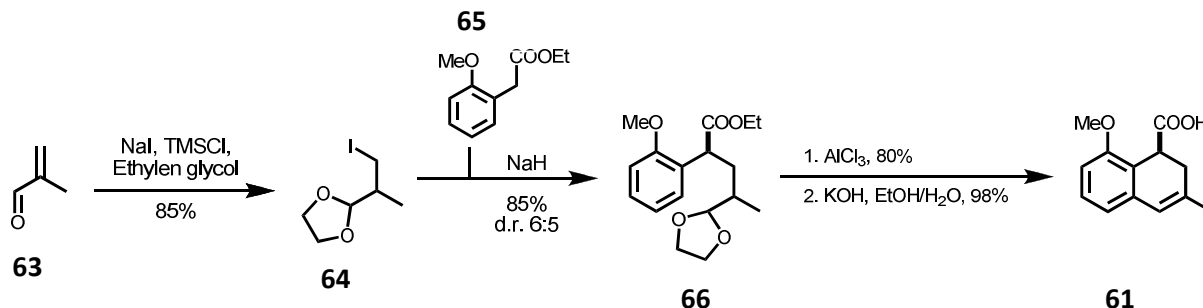


Abbildung 28: Synthese des Modellsystems für die Isochinocycline.^[58]

Methacrolein **63** wird durch *in situ* generiertes TMSI in Gegenwart von Ethylenglykol zum Iodid **64** umgesetzt. Der Ester der Phenylelessigsäure **65** wird mit Natriumhydrid in benzylicher Position deprotoniert und es kommt zum Angriff des Anions auf das Iodid **64** unter Bildung des Esters **66**. Mit Aluminiumchlorid wird *Friedel Craft* – ähnlich der A-Ring geschlossen und anschließend der Ester mit KOH zur Säure **61** verseift.

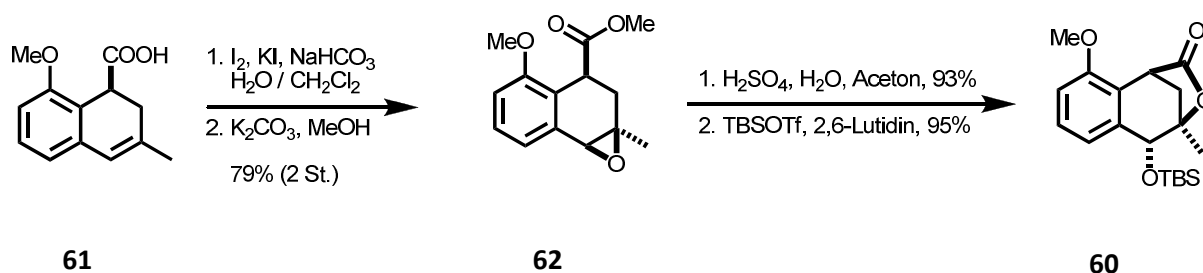
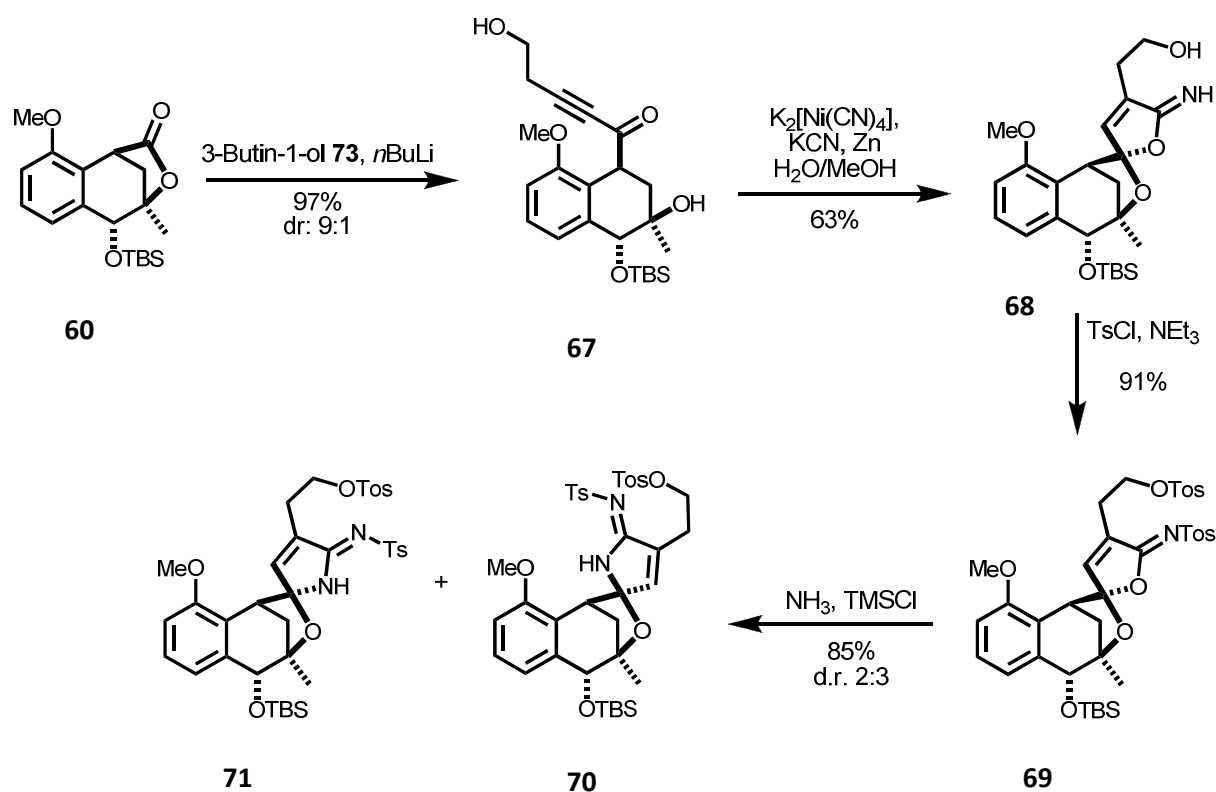
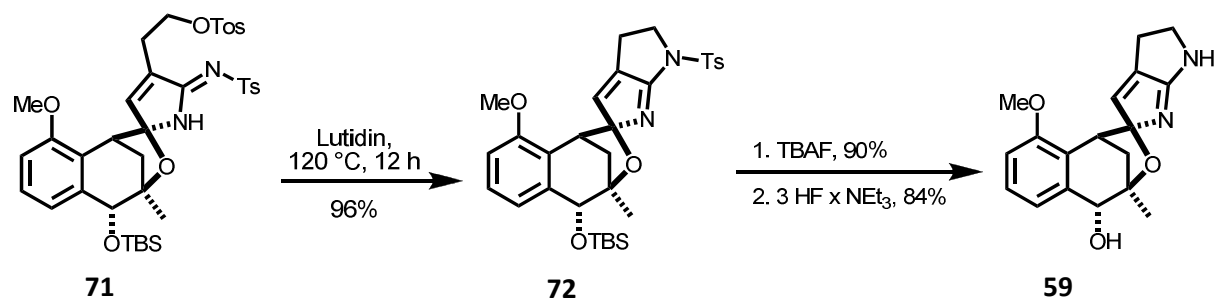


Abbildung 29: Aufbau des Testlactons **60**.^[58]

Säure **61** wurde einer Iodlactonisierung unterworfen und anschließend verestert, um so das Epoxid **62** zu erhalten. Das Epoxid **62** wurde mit wässriger Schwefelsäure in Benzylstellung geöffnet, so dass ein Hydroxylacton erhalten werden konnte. Dieses wurde mit TBSOTf und 2,6-Lutidin zum geschützten Lacton **60** umgesetzt.

Abbildung 30: Aufbau des F-Rings am Modellsystem.^[58]

Lacton **60** wurde mit einem Lithium-Alkynyl zur Reaktion gebracht und das resultierende Alkinon **67** in einer Nickel-katalysierten Cyanierung in das Imidat **68** überführt. Eine Tosylierung des freien Alkohols und des Imidat-Stickstoffes führte zu dem Ditosylat **69**, welches durch den Einsatz von Ammoniak in Dioxan in das Amidin **70** / **71** umgewandelt werden konnte. Dabei equilibrierte das Spirozentrum an C2' und es wurden 2 Epimere erhalten.

Abbildung 31: Ringschluss und freies Pyrrolopyrrol am Modellsystem.^[58]

Das Epimer **70**, welches der Konfiguration des Isochinocyclins (**1** / **4**) entspricht, konnte thermisch in 2,6-Lutidin zum gewünschten Pyrrolopyrrol **72** cyclisiert werden. Entfernung des Silylethers mit TBAF und Freisetzung des Amidins mit HF lieferte das freie Pyrrolopyrrol **59** am Modellsystem.

Eine alternative Route^[59] ausgehend vom weit fortgeschrittenen Hydroxylacton **60**, lieferte M. A. Breuning.

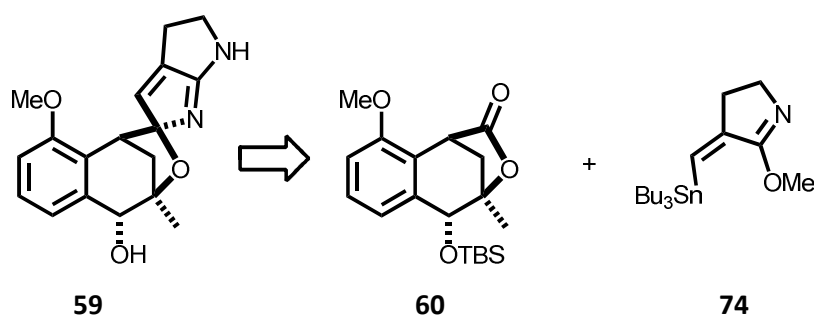


Abbildung 32: Alternativer Aufbau des Modellsystem-Pyrrolopyrrols **73**.^[59]

Hierbei wird das Pyrrolopyrrol **59** auf das bereits etablierte Lacton **60** zurückgeführt. Auf dieses soll ein Iminoether **74** addiert werden. Final erfolgen eine Einführung des zweiten Stickstoffes, sowie die Ringbildung zum F-Ring.

Der Iminoether **74** muss hierfür erst generiert werden. Das Stannyl-Lactam **78** ist bereits bekannt und wurde von Ryu *et al.*^[60] dargestellt.

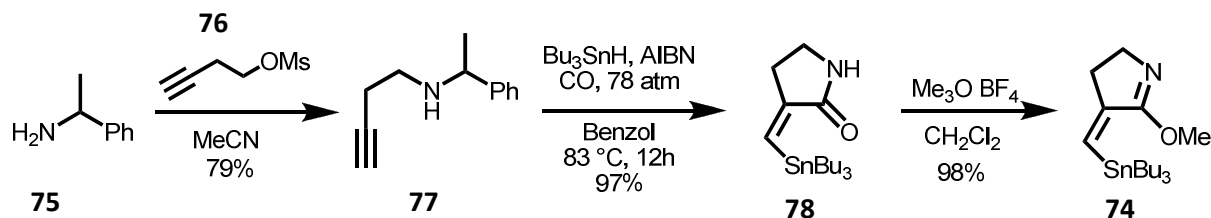


Abbildung 33: Synthese des aktivierten Lactons **74**.^[59]

1-Phenylethylamin **75** wird mit dem Alkin **76** zur Reaktion gebracht. Das sekundäre Amin **77** wird anschließend bei ca. 78 bar Kohlenmonoxid-Atmosphäre radikalisch in Gegenwart von

Tributylzinnhydrid zum Stannyl-Lactam **78** cyclisiert.^[60] Anschließender Umsatz des Stannans **78** mit *Meerwein-Salz* führt zum Iminoether **74**.

Iminoether **74** ist nach Transmetallierung mit Methyllithium ein gutes konfigurativ stabiles Nukleophil, (C-Li wird durch die Methoxygruppe stabilisiert), welches das Testlacton **60** unter Erhalt der Doppelbindungsgeometrie angreift.

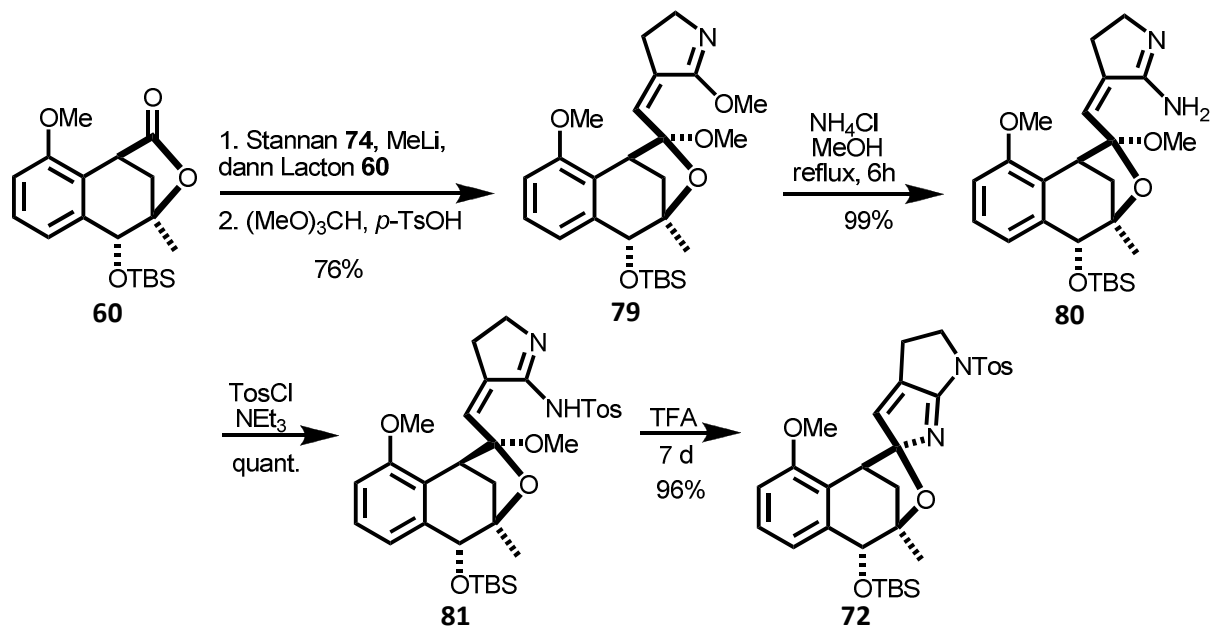


Abbildung 34: Pyrrolopyrrol-Ringschluss nach M. A. Breuning.^[59]

Das resultierende Halbacetal wird mit Orthoameisensäuremethylester säurekatalytisch in das Acetal **79** überführt. Die Einführung des zweiten Stickstoffes gelingt durch den Einsatz von Ammoniumchlorid in Methanol in nahezu quantitativer Ausbeute (Amidin **80**). Eine Cyclisierung zum Pyrrolopyrrol **72** gelang erst durch Tosylierung des Amidins **80** zum Tosylamidin **81** und anschließender Einsatz von Trifluoressigsäure in sehr guten Ausbeuten. Die Entschützungen zum freien Test-Pyrrolopyrrol **59** sind identisch zu denen von J. Cordes gefundenen Bedingungen.^[58]

Synthese des ABC-Ringsystems nach M. Kitamura et al.^[61]

Anfang 2014 wurde von *M. Kitamura et al.* die Synthese des ABC-Ringsystems der Chinocycline veröffentlicht.^[61] Ihre Synthesestrategie beinhaltet zur Fertigstellung des Aglykons **21** Lösungen, die *Koert et al.*^[58-59] bereits erarbeiten konnten.

Retrosynthetisch führen sie das Aglycon von Chinocyclin (**21**) auf ein tetracyclisches Lacton **82** zurück. Auf dieses soll in Analogie zu den Arbeiten von *M. A. Breuning*^[59] der G-Ring kondensiert werden. Der D-Ring soll hierbei durch eine *Diels-Alder*-Reaktion aufgebaut werden.

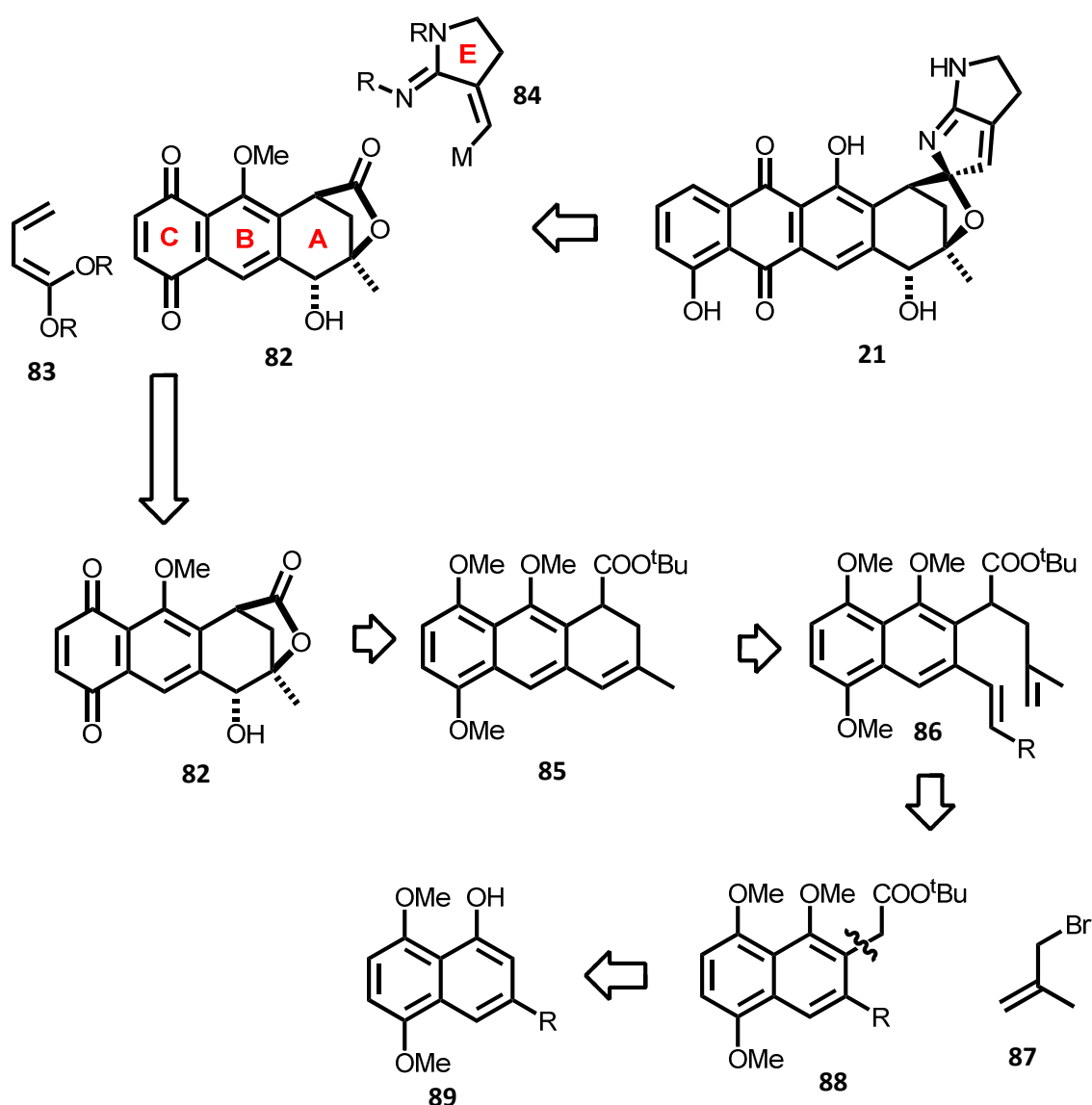


Abbildung 35: Retrosynthese der Chinocycline nach *Kitamura*.^[61]

Das Lacton **82** wird hierbei auf den *tert*-Butylester **85** zurückgeführt. Dieser ist aus dem substituierten Naphthol **86** darstellbar, welches wiederum auf das literaturbekannte Naphthol **88** zurückgeführt werden kann.

Es gelang ihnen auf verschiedene Wege das tetracyclische Lacton **82** zu synthetisieren. Die genannten retrosynthetischen Betrachtungen sind Gegenstand weiterer Forschung der Gruppe. Um das Lacton **82** zu erreichen, wird der Ester **85** benötigt. Aldehyd **90** wird mit Succinsäureester **91** und anschließender Aromatisierung in das Naphthol **89** überführt. Die Ausbeute für diese sehr harsche Sequenz ist mit nur 37% Ausbeute allerdings nicht sehr praktikabel.

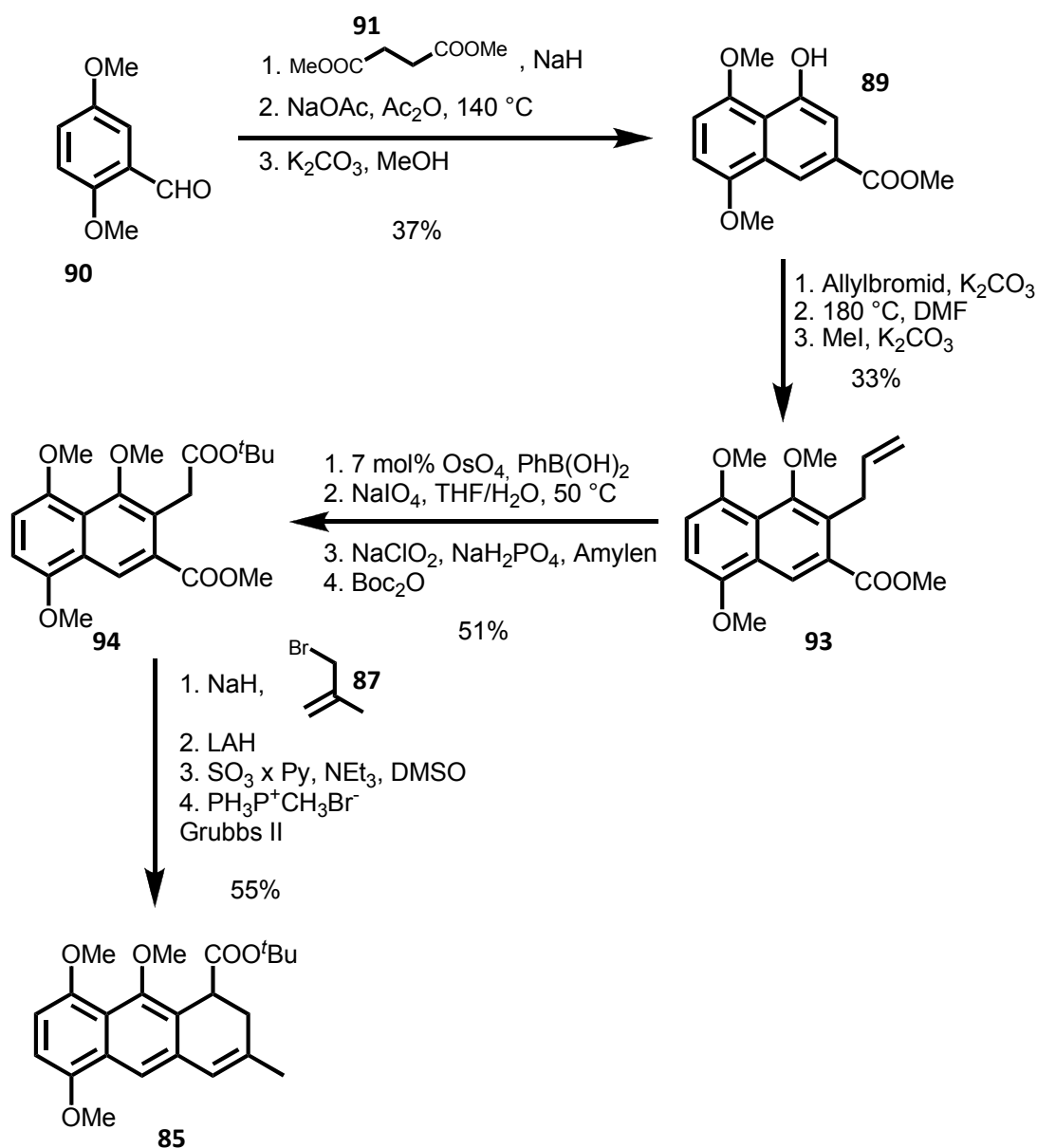


Abbildung 36: Synthese des *t*-Butylesters **85** von Kitamura et al.

Naphthol **92** wird anschließend mit Allylbromid umgesetzt und bei 180 °C einer Umlagerung unterzogen. Einsatz von Methyljodid führt zum Trimethoxy-naphthalin **93**. Harsche Bedingungen und eine eher niedrige Ausbeute sind Nachteile dieser Reaktionsfolge. Eine unkonventionelle Bishydroxylierung mit anschließender Periodatspaltung und Oxidation führt nach Einsatz von Di-*tert*-butyldicarbonat zum bicyclischen Ester **94**. Umsatz mit Bromid **87** und anschließender Reduktion des Methylesters in Gegenwart des *t*-Butylesters führt zum benzyliischen Alkohol. Dieser wird unter *Parikh-Doering*-Bedingungen zum Aldehyd oxidiert. Eine anschließende *Wittig*-Reaktion mit folgender Ringschluss-Metathese führt zum gewünschten Ester **85**. Die Ausbeute über 15 Stufen war allerdings wenig zufriedenstellend, sodass ein weiterer Weg untersucht wurde um Ester **85** zu generieren.

Um den *tert*-Butylester **85** zu erhalten wurde ebenfalls eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion als Schlüsselschritt untersucht. Hierfür musste Phosphonat **98** dargestellt werden. Dies gelang unter sehr drastischen Bedingungen in moderater Ausbeute ausgehend von Cinnamylalkohol **95**. Dieser wird in das Zimtsäurechlorid umgewandelt und bei 120 °C in das entsprechende Phosphonat **96** überführt. Durch Epoxidierung der Doppelbindung mit anschließender Öffnung und Eliminierung kann Allylalkohol **97** erhalten werden. Dieser wurde bei 150 °C in den Ester **98** überführt.

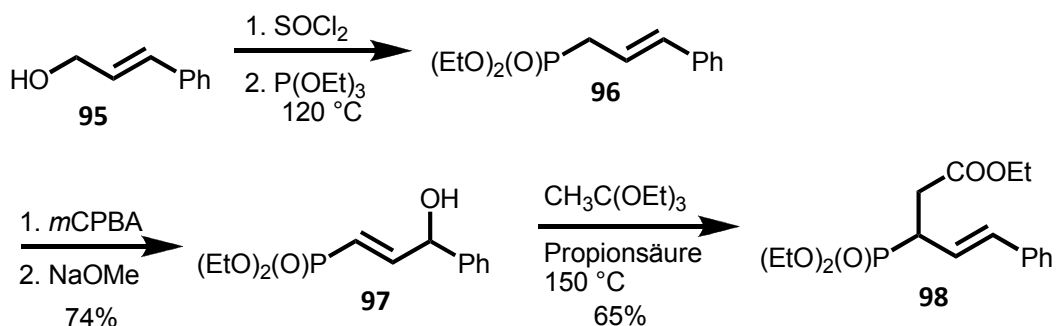
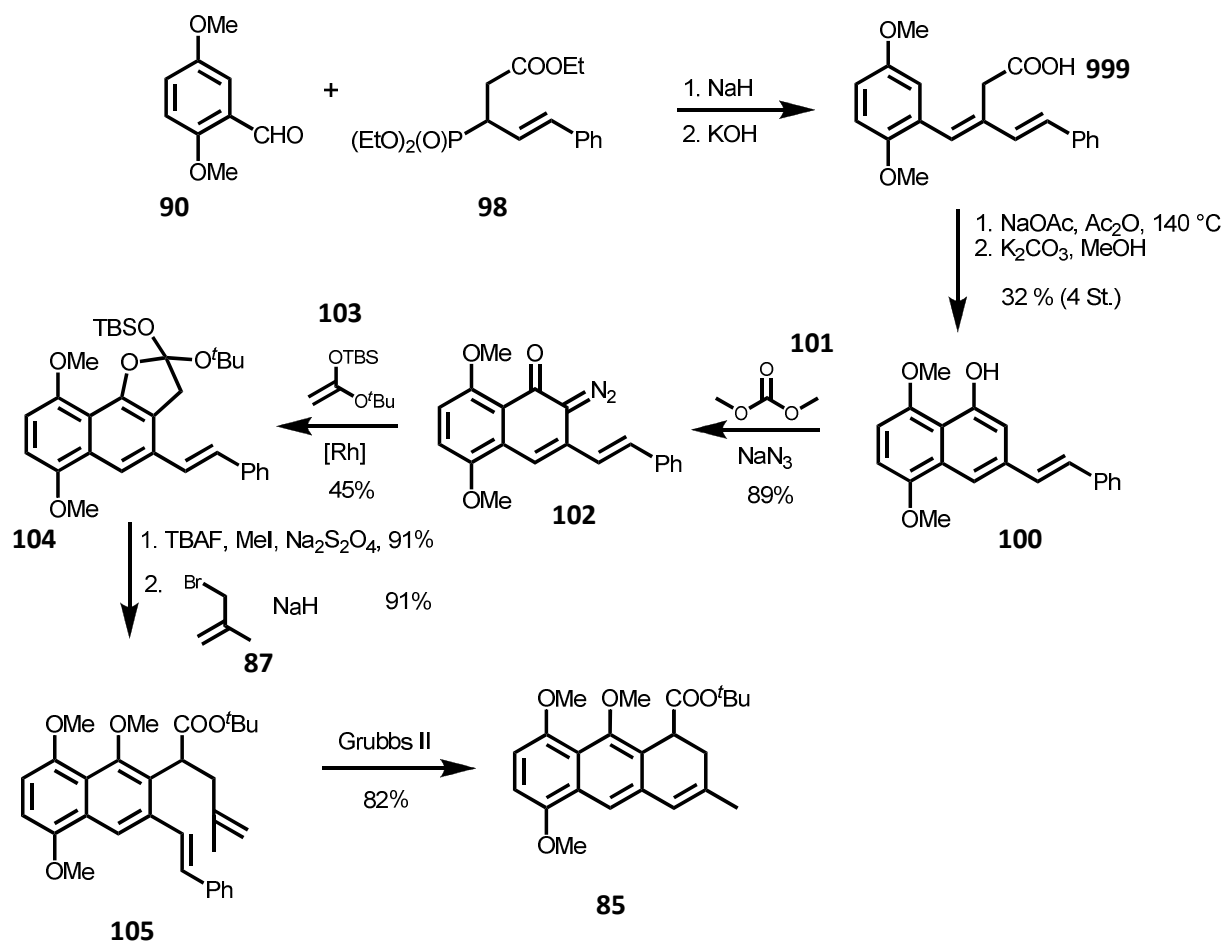


Abbildung 37: Darstellung des HWE-Phosphonates **98**.

Anschließend wird das Phosphonat **98** mit dem Aldehyd **90** in einer *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion zum Dien umgesetzt, welches mit KOH zur Säure **99** verseift werden konnte. Cyclisierung und Aromatisierung bei 140 °C führt zum substituierten Naphthol **100**. Dieses konnte mit Natriumazid und Dimethylcarbonat **101** in die Diazoverbindung **102** überführt werden.

Abbildung 38: Darstellung des *tert*-Butylesters **85**, Teil 2.

Die erhaltene Diazoverbindung **102** konnte Rhodium-katalysiert mit dem Silylenolether **103** in eher moderaten Ausbeuten in den Orthoester **104** überführt werden. Silylentschützung mit anschließender Addition des Allylbromids **87** lieferte den Ester **105**, welcher unter *Grubbs II* Bedingungen zum gewünschten *tert*-Butylester **85** cyclisiert werden konnte. Die Gesamtausbeute für die Synthese dieses Vorläufers ist mit 9% allerdings nicht geeignet um weitere Folgeschritte zu etablieren.

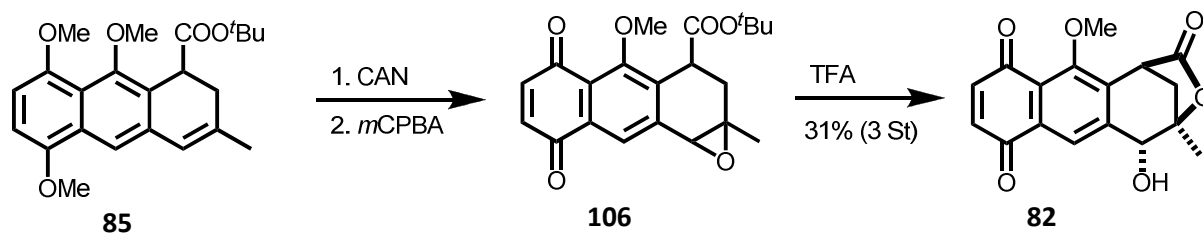


Abbildung 39: Erzeugung des tetracyclischen Lactons **82**.

Abschließend erfolgt mit Cerammoniumnitrat die Oxidation zum Chinon-System mit anschließender Epoxidierung der benzylicischen Doppelbindung mit *m*CPBA zu Epoxid **106**. Esterspaltung mit TFA und anschließende Lactonbildung führte zum gewünschten Lacton **82**. Aufgrund fehlender Diastereomerenkontrolle in der Epoxidierung wird Lacton **82** über 3 Stufen nur in eher schlechten Ausbeuten (31%) erhalten.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass das tetracyclische Lacton **82** einen weiteren Beitrag zur Fertigstellung der Chinocycline darstellt, jedoch leider aufgrund mäßiger Ausbeuten weniger praktikabel erscheint.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, basierend auf den in Kapitel 1.4. vorgestellten Vorarbeiten die Synthese des racemischen Isochinocyclin-Aglykons **107** zu vollenden. Hierbei sollten die gesammelten Erkenntnisse zur Synthese der Pyrrolopyrrol-Untereinheit am Modellsystem **59** auf das Aglykon **107** übertragen werden.

Dabei war noch unklar, welche der Pyrrolopyrrol-Synthesen (vgl. Abb. 41) zum gewünschten Ziel führte und ob die erarbeiteten Ergebnisse des Modellsystems auf das Isochinocyclinon **107** übertragbar sind.

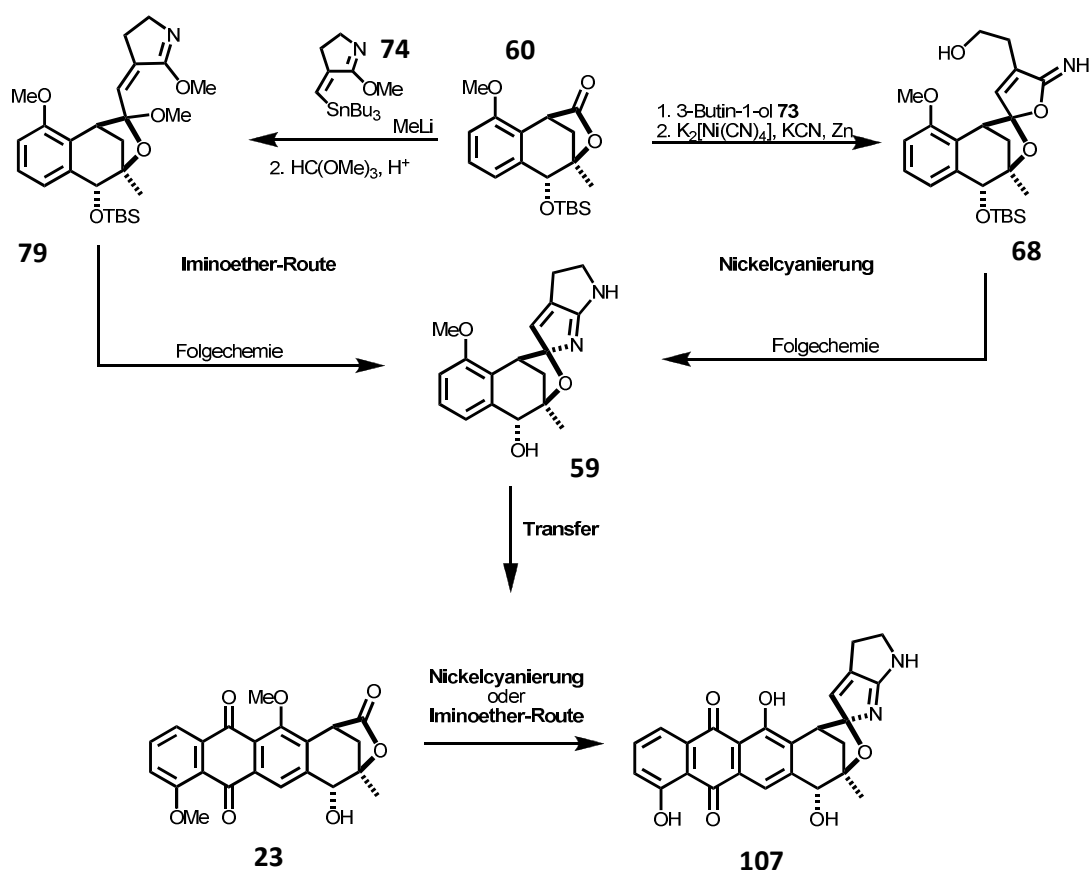


Abbildung 40: Transfer der Erkenntnisse aus Kapitel 1.4. auf Isochinocyclinon **107**.

Ein weiteres Ziel war die Optimierung der Synthese des pentacyclischen Lactons **23**. Teilweise recht harsche Bedingungen bei der Synthese des Lactons **23** von *T. Frassetto* bedürfen einer Anpassung, um ausreichend Substanz bereitzustellen und zu gewährleisten, dass das Stereozentrum an C7 intakt bleibt.

3. Marburger Retrosynthese

Eines der Syntheseziele der Arbeitsgruppe *Koert* sind die Chinocycline. Basierend auf den Erkenntnissen aus Kapitel 1.4. kann die retrosynthetische Betrachtung wie folgt adaptiert werden:

Der Schnitt in ein glykosylierungsfähiges Aglykon **107** sowie dessen Zuckerkomponente **22** kann unangetastet bleiben, jedoch ergeben sich Alternativen bezüglich des Aufbaus der heterocyclischen Struktur.

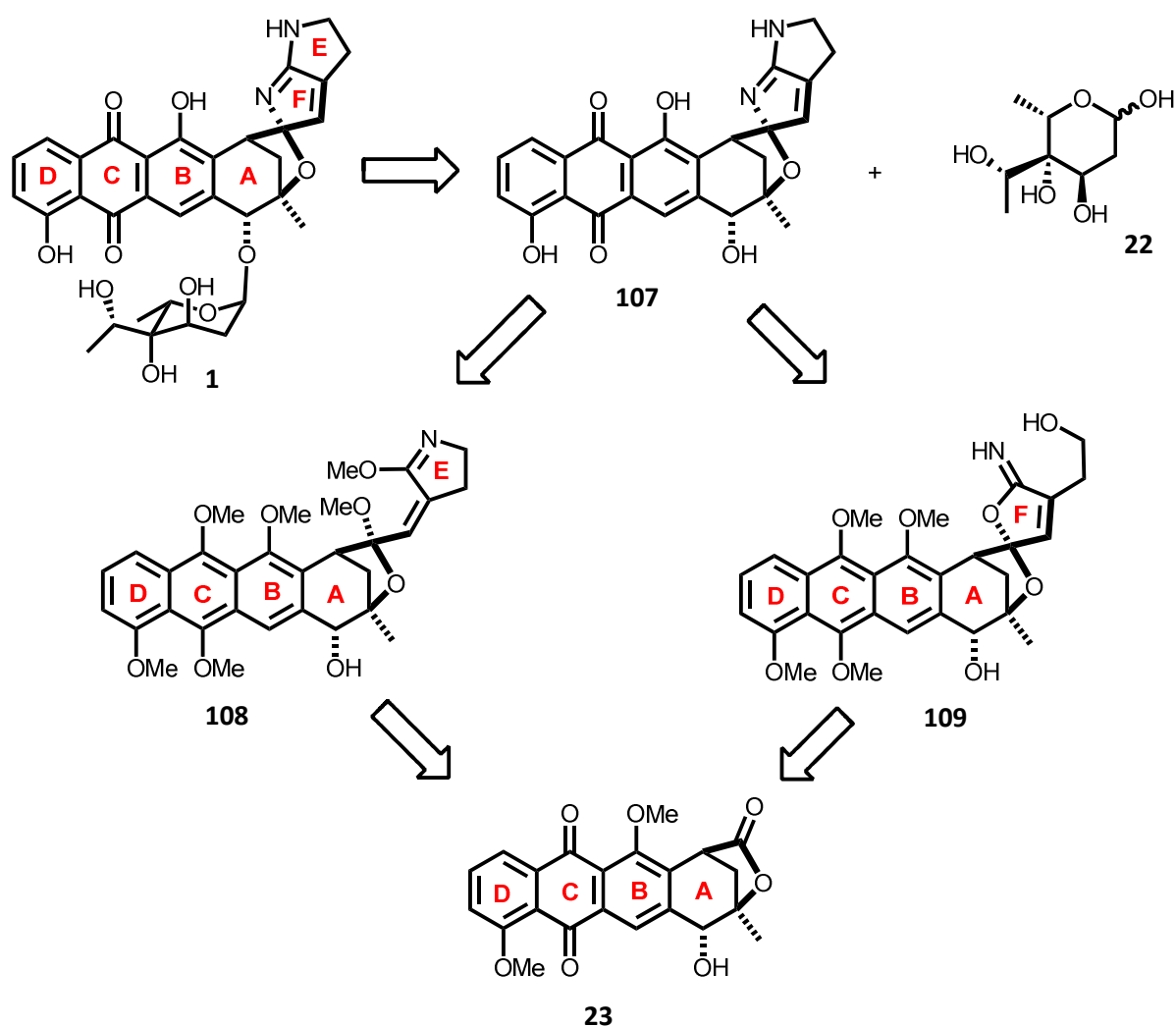


Abbildung 41: Retrosynthese des Isochinocyclin-Aglykons **107** basierend auf den Vorarbeiten in Kap. 1.4.

Das Aglykon **107** kann auf das Lacton **23** zurückgeführt werden. Durch Einsatz geeigneter Nukleophile sollte das EF-Ringsystem erreichbar sein. Die erste Möglichkeit bestünde, analog zu *J. Cordes*, in der Bildung eines Imidates **109** via Nickel-Cyanierung aus einem Alkinon **155**, um so erst den F-Ring aufzubauen um final den E-Ring zu schließen. Die zweite Möglichkeit bestünde, analog zu *M. A. Breuning*, in der Addition des bereits aufgebauten E-Ringes in Form eines Iminoethers **74** zum Ketal **152** mit anschließender Cyclisierung des F-Ringes. In beiden Fällen muss hierfür jedoch Lacton **23** erreicht werden.

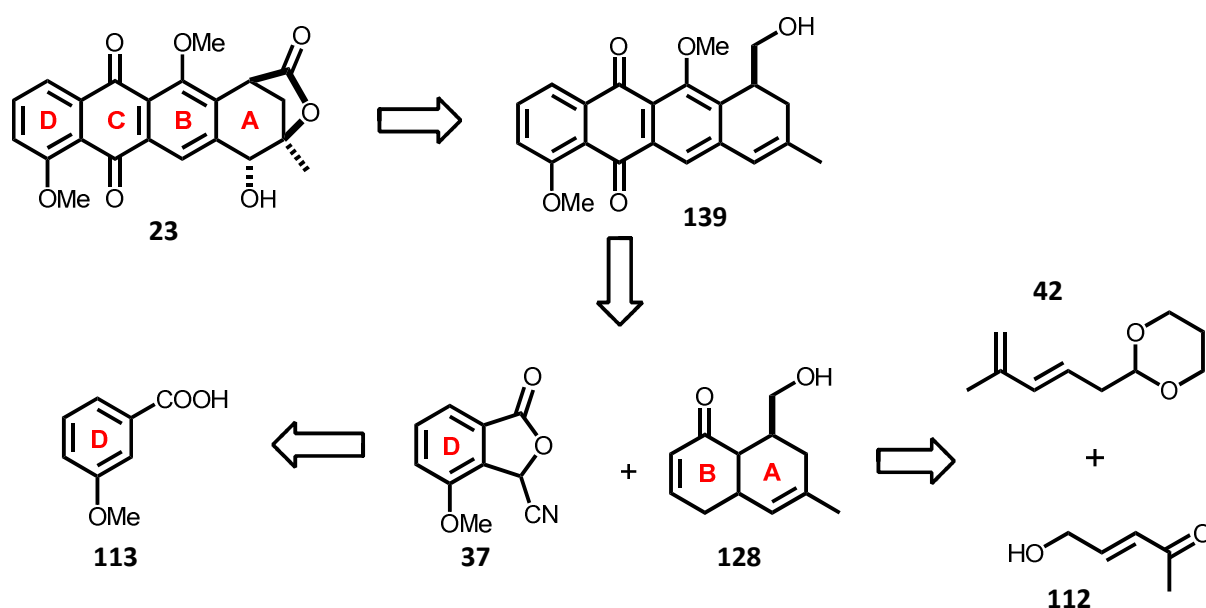


Abbildung 42: Retrosynthese des Lactons **23** basierend auf den Vorarbeiten aus Kap. 1.4.

Lacton **23** ist aus dem Alkohol **139** darstellbar. Der tetracyclische Alkohol **139** kann durch eine *Hauser*-Anellierung aus dem Enon **128** und dem Furanon **37** generiert werden. Furanon **37** lässt sich auf die kommerziell erhältliche *m*-Anissäure (**113**) zurückführen. Enon **128** kann durch eine intermolekulare *Diels-Alder*-Reaktion aus Dien **42** und Dienophil **112** aufgebaut werden.

4. Synthesedurchführung

4.1. Aufbau des Cyanofuranons **37**^[62]

Das Lacton **23**, als Kernstück der Synthese, sollte in einer *Hauser*-Anellierung aufgebaut werden. Hierfür war die Synthese des Isobenzofuranons **37** notwendig. Die Abgangsgruppe kann hierbei sowohl ein Nitril **37**, als auch ein Sulfon **119** sein.

Kommerziell erhältliche *m*-Anissäure **113** wurde mit Thionylchlorid in das Säurechlorid umgewandelt und anschließend mit Diethylamin in bis zu 95% Ausbeute in das Amid **114** überführt. Es war möglich das Amid **114** destillativ zu reinigen, sodass die Reaktion auch im großen Maßstab realisiert werden konnte.

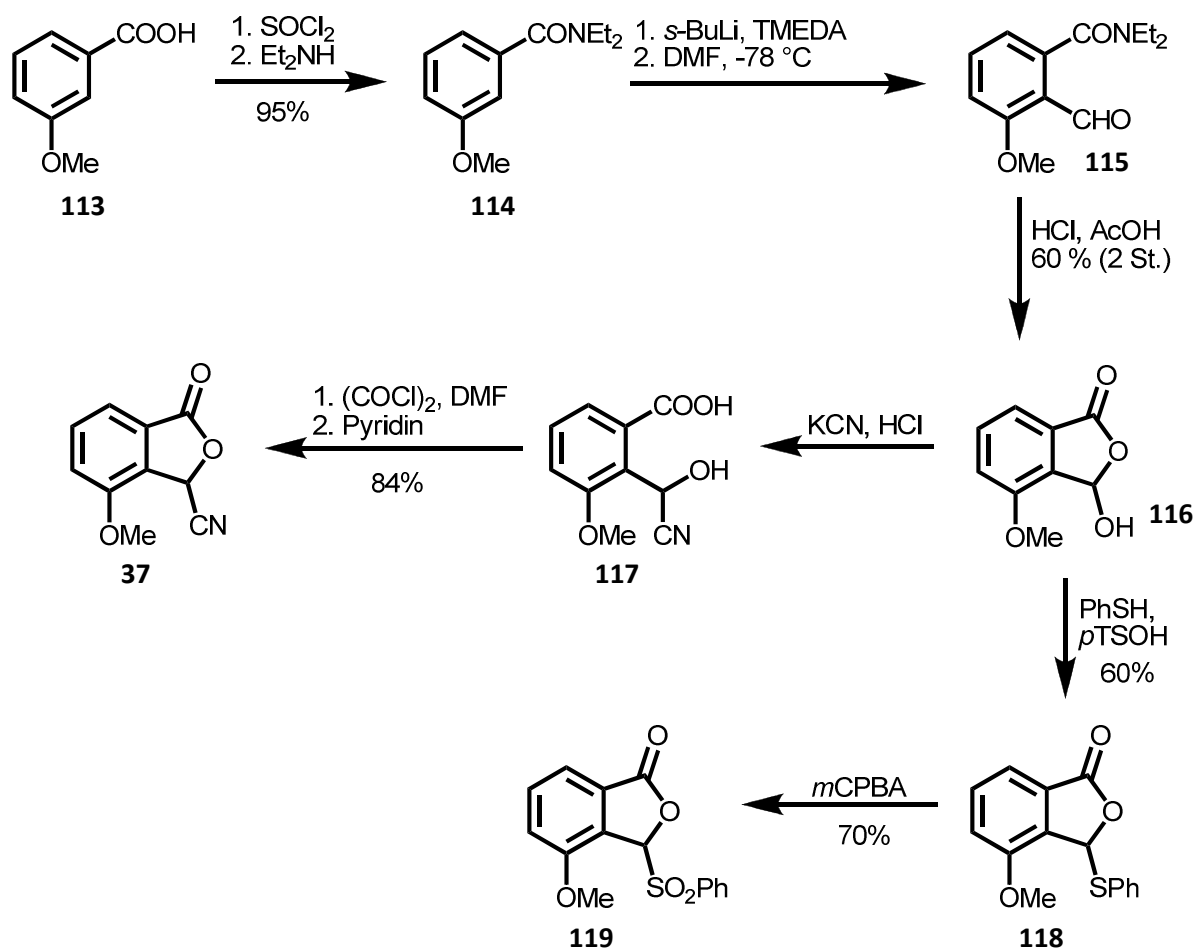


Abbildung 43: Darstellung des Cyanofuranons **37** und des Sulfones **119**.

Amid **114** wurde bei tiefen Temperaturen mit *sec*-Butyllithium regioselektiv in der 2-Position lithiiert. Sowohl die Methoxygruppe in der 3-Position als auch das Amid wirken hierbei für das Lithium dirigierend. Mit Dimethylformamid konnte die Lithiumspezies abgefangen werden, sodass der aromatische Aldehyd **115** erhalten wurde. Eine saure Hydrolyse des Amids lieferte Hydroxyfuranon **116**. In der Literatur wird oft bei basischer Verseifung die freie Carbonsäure beschrieben.^[63] Diese konnte unter den gewählten Bedingungen jedoch nicht isoliert werden. Das erhaltene Hydroxyfuranon **116** wurde mit Kaliumcyanid im Sauren zum Cyanhydrin **117** umgesetzt. Unter *Vilsmeier*-ähnlichen Bedingungen war es möglich in guten Ausbeuten mit Oxalylchlorid und folgender basischer Fällung das Cyanolacton **37** zu erhalten.

Um weitere Reaktivitätsstudien durchführen zu können, wurde ausgehend von Hydroxyfuranon **116** auch das Sulfon **119** dargestellt. Hierbei wurde Hydroxyfuranon **116** zunächst mit Thiophenol in den Thioether **118** überführt, welcher problemlos mit *m*-Chlorperbenzoesäure zum Sulfon **119** oxidiert werden konnte.

4.2. Aufbau der Enone 38 und 45

Der zweite Baustein zur Synthese des Lactons **23** bestand in den Enonen **38** und **49**. Diese wurden jeweils in einer *Diels-Alder*-Reaktion aus den Dienophilen **43** und **127** sowie dem Dien **42** aufgebaut.

In situ generiertes Trimethylsilyliodid wurde genutzt, um an Acrolein (**120**) in der 4-Position Iod zu addieren. Das entstehende Enolat wurde als Silylenolether gehalten, sodass ein Angriff von 1,3-Propandiol in nahezu quantitativer Ausbeute das 1,3-Dioxolan **39** bildete.^[54] Das Iodid **39** wurde mit *tert*-Butyllithium lithiiert, sodass die generierte Lithium-Spezies in einer 1,2-Addition an Methacrolein (**63**) addieren konnte, um so den Alkohol **121** zu erhalten.

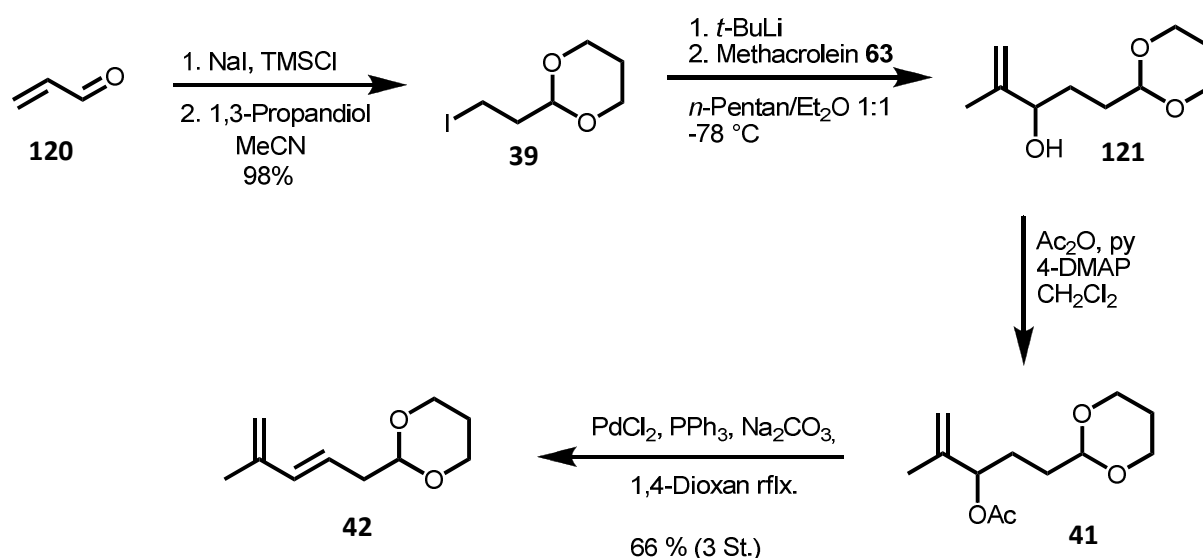


Abbildung 44: Darstellung des Diens **42**.

Unter Standardbedingungen^[64] wurde in Gegenwart von 4-(Dimethylamino)-pyridin und Essigsäureanhydrid der Alkohol **121** in das Acetat **41** überführt. Dieses Acetat wurde anschließend Palladium-katalysiert hoch *E*-selektiv zum Dien **42** eliminiert.^[65] Für die Eliminierung wurde Natriumcarbonat als Base gewählt, da entgegen der Literatur mit Calciumcarbonat auch nach mehreren Tagen kein Produkt erhalten werden konnte. Ebenfalls abweichend zur Literatur war die Palladiumquelle. Aus Palladium(II)acetat konnte unter den Literatur-Bedingungen *in situ* kein Pd(PPh₃)₄ generiert werden. Nach Optimierung der Parameter konnte ausgehend von Alkylidod **39** das Dien **42** nach drei Stufen durch Destillation mit einer Ausbeute von 66% erhalten werden.

Die Dienophile **43** und **146** wurden über eine *Wittig*-Reaktion aufgebaut. Kommerziell erhältliches Chloraceton (**122**) wurde in Acetonitril mit Triphenylphosphin in das *Wittig-Salz* **123** überführt, welches unter basischen Bedingungen direkt in das Ylen **124** überführt werden konnte.^[66]

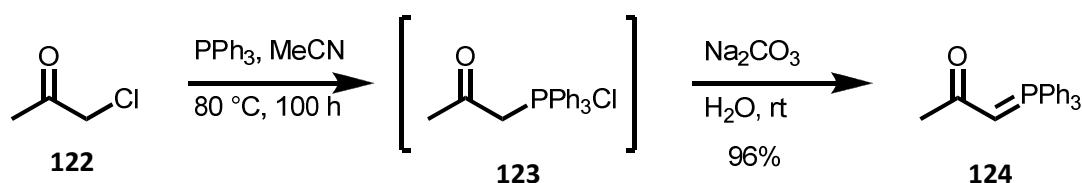


Abbildung 45: Darstellung des Ylens **124**.

2-Buten-1,4-diol (**125**) wurde zweifach geschützt und anschließend einer Ozonolyse unterzogen. Nach schwach reduktiver Aufarbeitung mit Triphenylphosphin wurde der resultierende Aldehyd mit dem Ylen **124** in die Enone **43** und **126** überführt.^[55] Der Einsatz der Benzylschutzgruppe ermöglicht eine bessere Verfolgung des Reaktionsfortschrittes via Dünnschichtchromatographie, da ein Chromophor enthalten ist, während die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe bessere Ausbeuten liefert. Die Synthese der silylierten Dienophils **126** wurde aufgrund nicht lösbarer Schutzgruppenprobleme notwendig (siehe Abschnitt 4.3. *Derivatisierung der Hauserprodukte 129 / 130 zum Lacton 23*)

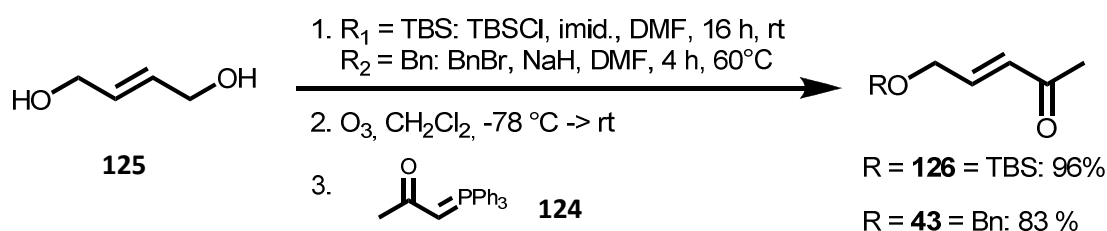


Abbildung 46: Darstellung der Enone **43** und **126**.

Eine Isolierung des Aldehyds nach der Ozonolyse ist ebenfalls möglich, jedoch nicht ratsam. Die Ausbeuten werden bei Isolierung des Aldehyds nahezu halbiert. Da sowohl bei der Ozonolyse als auch bei der *Wittig*-Reaktion lediglich Triphenylphosphinoxid als Verunreinigung anfällt, kann die *Wittig*-Reaktion direkt nach der Ozonolyse ohne weitere Aufarbeitung durchgeführt werden. Durch

Ausfällen können bis zu 95% des Triphenylphosphinoxid entfernt werden, was ein Up-scaling sehr vereinfacht.

Die *Diels-Alder*-Reaktion von Dien **42** mit den Enonen **43** und **126** erfolgte in Anlehnung des Protokolls^[45] von *T. Frassetto*. Es wurde Lewisäure-katalysiert bei tiefen Temperaturen gearbeitet. Durch schrittweise Erhöhung der Temperatur und geeigneter Reaktionskontrolle konnte sowohl die Ausbeute als auch die Diastereoselektivität gegenüber *T. Frassetto* erhöht werden. Erfreulicherweise hielt die Silyl-Schutzgruppe den Bedingungen der *Diels-Alder*-Reaktion stand.

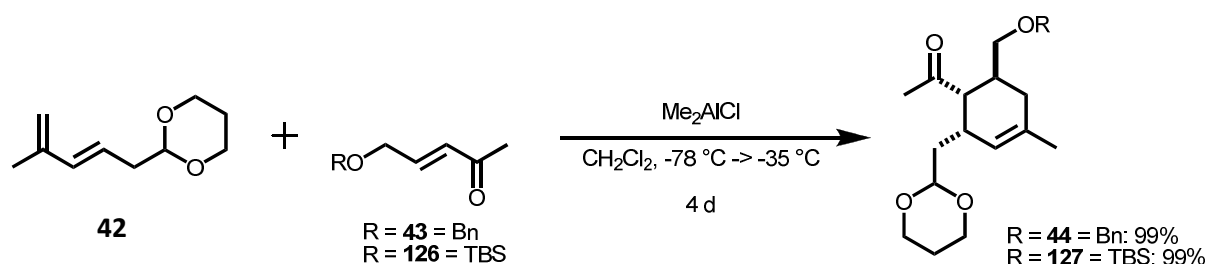


Abbildung 47: *Diels-Alder*-Reaktion mit optimierten Parametern.

Es stellte sich heraus, dass eine schrittweise Erhöhung der Temperatur von -78°C auf -35°C über einen längeren Zeitraum ohne Selektivitätsverluste zu nahezu quantitativem Umsatz zum *Diels-Alder*-Produkt **44** / **127** führte. Unter den gewählten Bedingungen wurde ausschließlich das *endo*-Produkt erhalten. Eine weitere Erhöhung der Temperatur führte zur teilweisen Zersetzung des Produkts sowie zur Bildung des *exo*-Produktes. Wurde die Temperatur in einem zu kurzen Zeitfenster zu schnell erhöht, wurden ebenfalls ein erhöhter Anteil des *exo*-Produktes sowie schlechtere Diastereomerenverhältnisse erhalten.

Das Dioxolan der *Diels-Alder*-Produkte **44** und **127** wurde sauer gespalten und die resultierenden Aldehyde wurden in einer Aldolkondensation intramolekular auf das Keton zu den bicyclischen Enonen **38** und **128** kondensiert. Unter den sauren Bedingungen kam es zur Abspaltung der *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe, sodass eine erneute Schützung des primären Alkohols **128** zum *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether **45** nötig wurde.

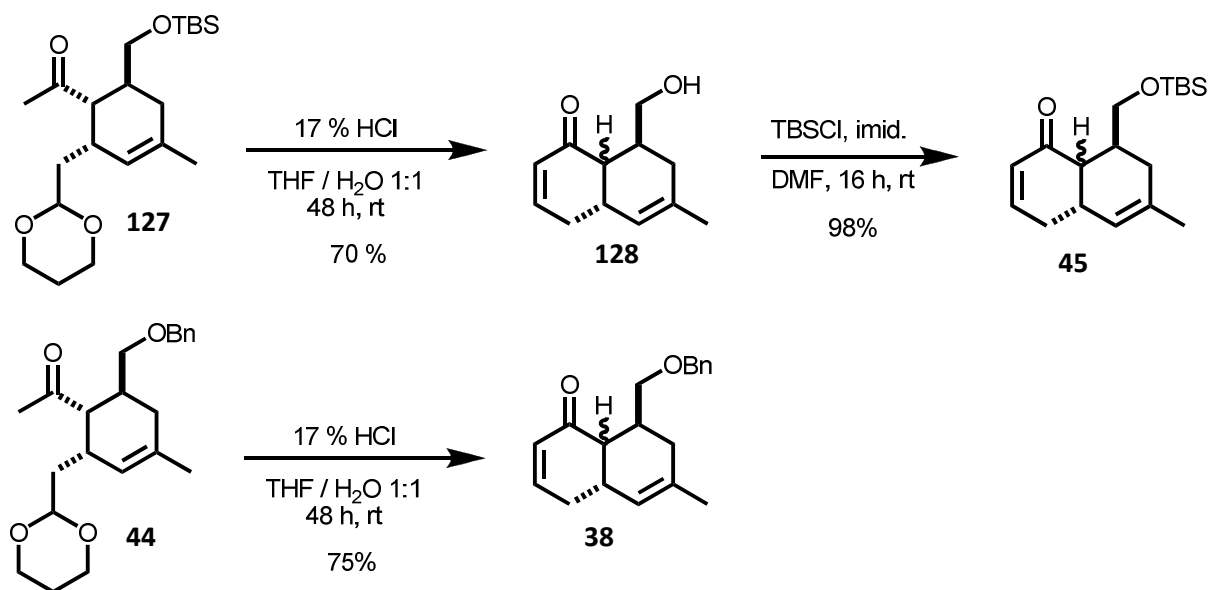


Abbildung 48: Fertigstellung der Enone **38** / **45**.

Weiterhin kam es unter den gewählten Bedingungen zur Racemisierung des Stereozentrums in α -Position zum Carbonyl. Da dieses Stereozentrum in der weiteren Synthese entfernt wird, wurde die Racemisierung in Kauf genommen. Eine Racemisierung des Ethers wurde unter den Bedingungen nicht beobachtet.

4.3. Aufbau des Lactons 23

Hauser-Anellierung

Mit den Isobenzofuranonen **37** und **119** und den Enonen **38** und **45** in der Hand rückte der Fokus auf den Aufbau des tetracyclischen Ringsystems zum Lacton **23**. Hierbei wurde auf bereits bestehende Vorarbeiten von *T. Frassetto* zurückgegriffen. (vgl. Kapitel 1.4.)

Unter basischen Bedingungen wurde in einer *Hauser-Anellierung* das tetracyclische Grundgerüst aufgebaut. Aufgrund der hohen Acidität der substituierten Isobenzofuranone genügten Alkoholate als Base. Das entstehende Anion des Furanons **IV** ist sehr weich und führt eine 1,4-Addition auf das *Michael*-System des Enons **38** / **45** aus.

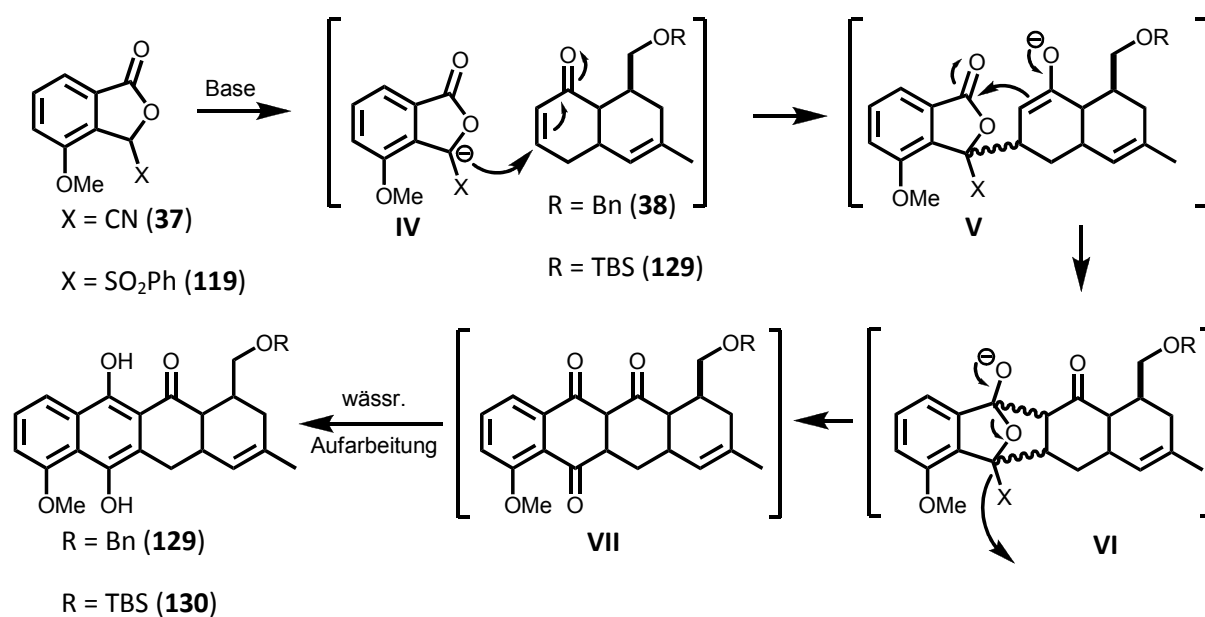


Abbildung 49: Mechanismus der *Hauser-Anellierung*.

Das resultierende Enolat **V** greift seinerseits den Carboxylkohlenstoff des Furanons in **V** an, sodass unter Freiwerden der Abgangsgruppe **X** nach Aromatisierung der Tetracyclus **129** / **130** entsteht.

Aufgrund der erhöhten Acidität der Position **5a** in Tetracyclus **VII** kann das Enolat **V** ebenfalls als Base agieren, sodass die Kaskade nach der 1,4-Addition stoppt.

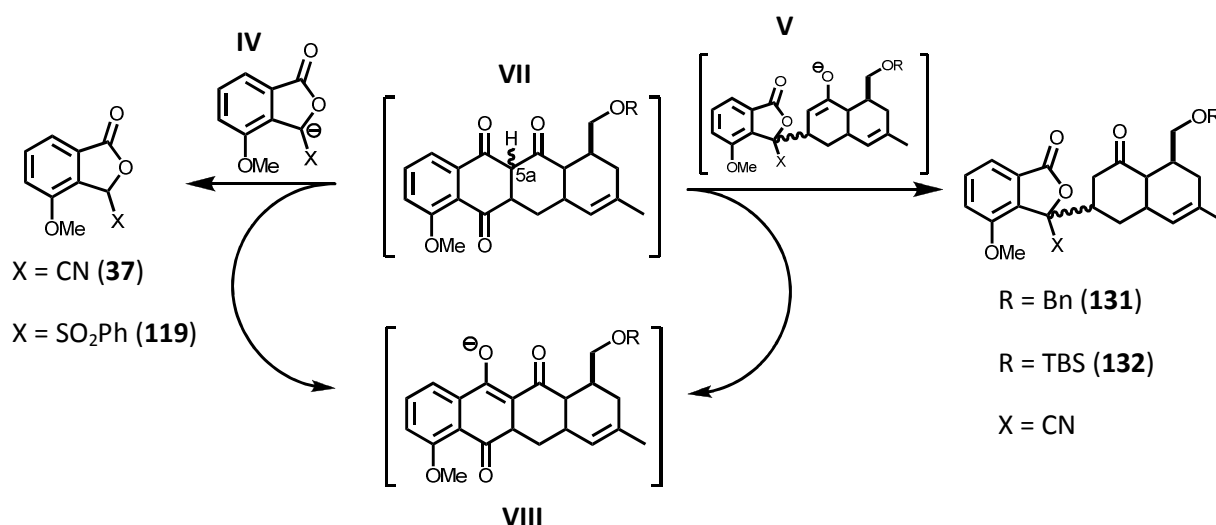


Abbildung 50: Nebenreaktion der *Hauser-Anellierung*.

Da sowohl das Furanolat **IV** als auch das Enolat **V** basisch genug sind, um die Tricarbonylverbindung **VII** zu deprotonieren, wurden Reaktionsdauer (sowohl bei tiefen Temperaturen als auch bei Raumtemperatur), Basen, Basenäquivalente, Konzentrationen, Äquivalente der Reaktionspartner sowie Temperaturprofile variiert.

Ebenfalls Teil der Untersuchung war der Zusatz von Additiven wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylpropylenharnstoff um die Nukleophilie des Enolates **V** zu erhöhen, sodass dessen Basizität in den Hintergrund rückt.

Das Screening der obig genannten Parameter befindet sich in tabellarischer Form im Anhang.

Der Einsatz des Cyanoisobenzofuranons **37** lieferte für die *Hauser-Anellierung* mit dem Enon **38** durchgehend bessere Ergebnisse, sodass auf eine Optimierung des Sulfones **119** für den Umsatz mit Enon **45** verzichtet wurde. Die gefundenen Parameter für den Einsatz von Enon **45** sind daher gehend auf das Furanon **37** optimiert.

Zusammenfassend erwies sich der Einsatz von Lithiumdiisopropylamid bei tiefen Temperaturen in Tetrahydrofuran als geeignetes Verfahren. Die Isobenzofuranone **37** und **119** sind in Diethylether und chlorierten Lösungsmitteln schwer löslich und andere Lösungsmittel wie 1,4-Dioxan oder Dimethylformaid sind nicht kompatibel mit der folgend aufgeführten Reaktionstemperatur.

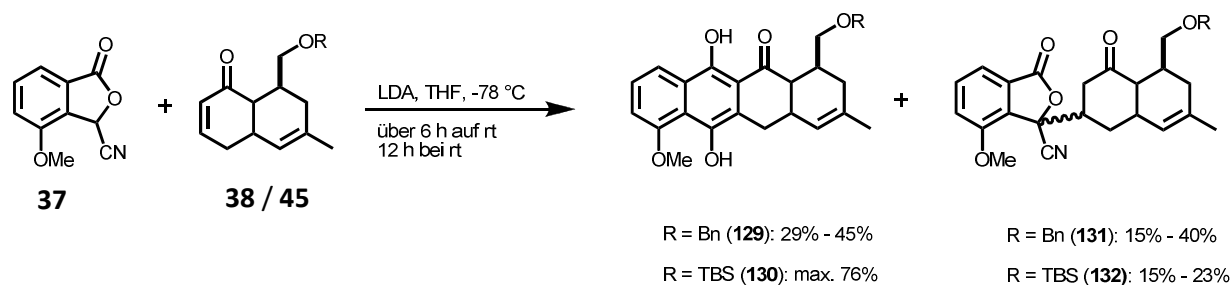


Abbildung 51: Optimierte Bedingungen und Ausbeuten für die *Hauser-Anellierung*.

Der Einsatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylpropylenharnstoff unterdrückte zwar die Bildung der 1,4-Produkte **131** und **132**, jedoch steigerte es auch nicht die Ausbeute der gewünschten *Hauser*-Produkte **129** und **130**. Die 1,4-Produkte **131** und **132** konnten jedoch mit Kalium- oder Lithium-bis(trimethylsilyl)amid in die gewünschten *Hauser*-Produkte **129** und **130** überführt werden.

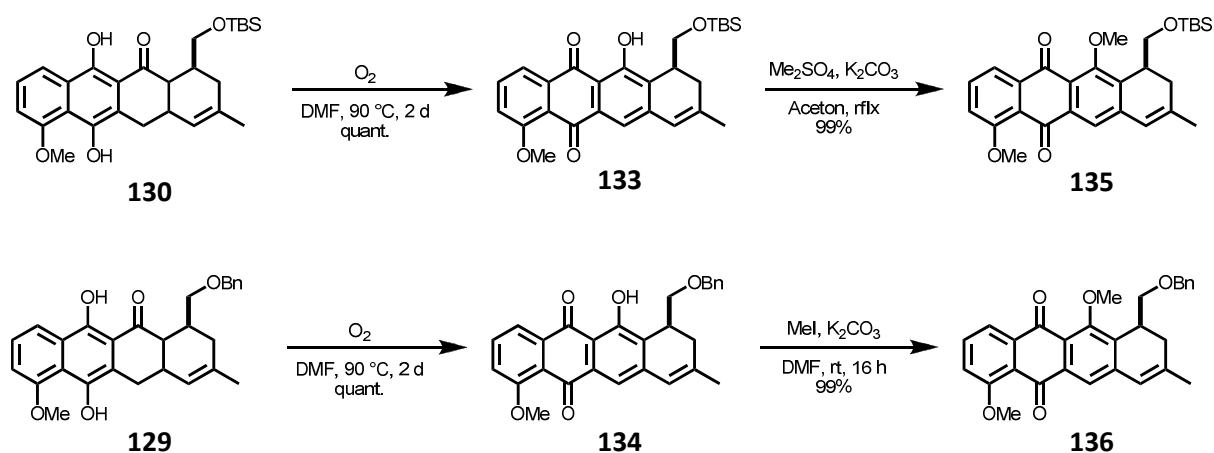
Die Konzentration der Reaktion spielte keine entscheidende Rolle, da die Löslichkeit des Isobenzofuranons **37** es erschwerte eine homogene Reaktionsführung auch in kleinen Lösungsmittelvolumina zu realisieren.

In Übereinstimmung mit den von *T. Frassetto* erhaltenen Ergebnissen nimmt der Anteil der 1,4-Produkte **131** und **132** mit Verlängerung der Reaktionszeit ab. Wird die Reaktion nach der Zugabe des Enone **38** und **45** innerhalb von zehn Minuten auf Raumtemperatur gebracht und anschließend abgebrochen, betrug der 1,4-Produkt-Anteil etwa 50%. Es ist daher erforderlich den Aufwärmprozess langsam zu realisieren.

Das legt die Vermutung nahe, dass die 1,4-Addition bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abläuft, während der Angriff des Enolates **V** auf das Furanon (**V** \rightarrow **VI**) erst bei höheren Temperaturen stattfindet. Wann das Enolat **V** zur Base wird und die obig erwähnte Nebenreaktion eintritt, konnte nicht geklärt werden.

Derivatisierung der Hauser-Produkte **129** und **130** zum Lacton **23**

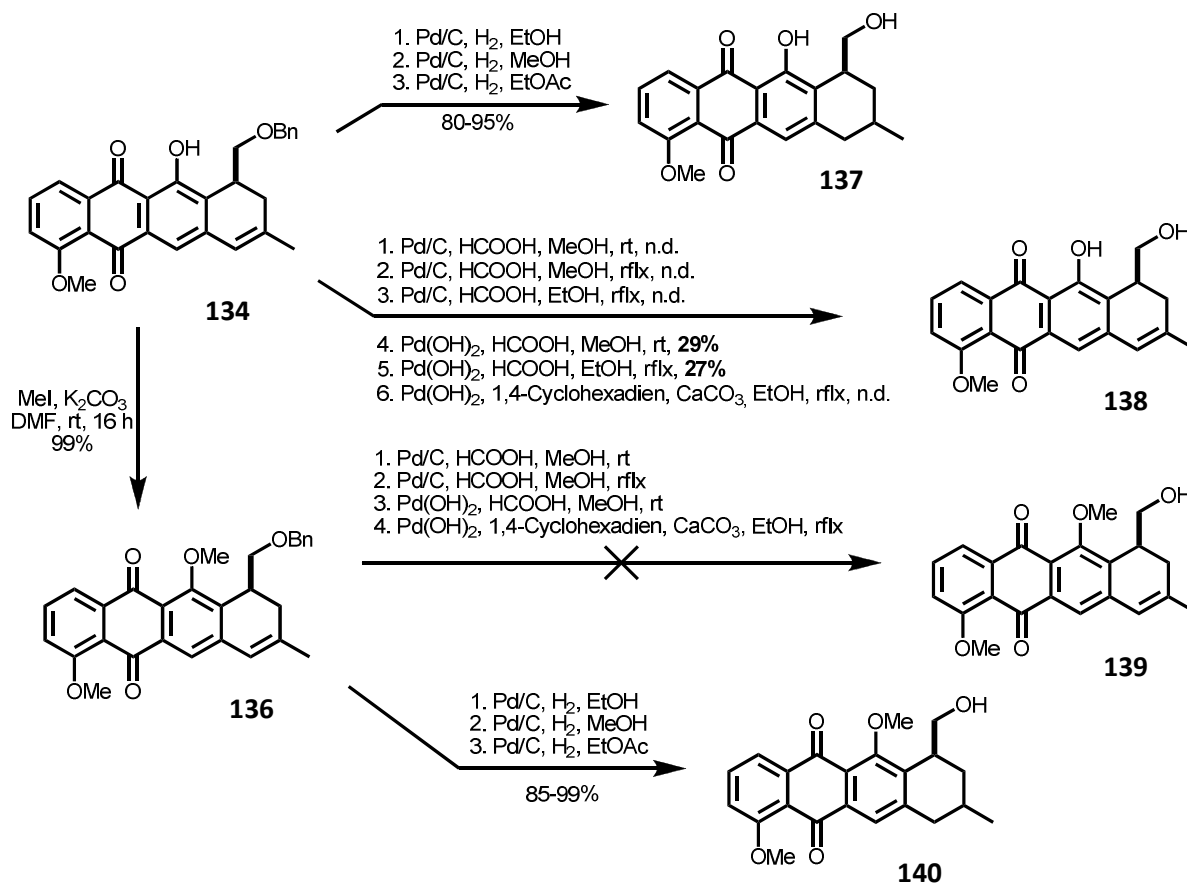
Nach Optimierung der *Hauser-Anellierung* konnten die Tetracyclen **129** und **130** in zufriedenstellenden Ausbeuten bereitgestellt werden. Die Hauser-Produkte **129** und **130** wurden bei 90 °C unter Luftatmosphäre in Dimethylformamid direkt eine oxidative Aromatisierung zu den Antrachinonen **133** und **134** vorgenommen. Diese Reaktion verlief in nahezu quantitativen Ausbeuten und lieferte ohne chromatographische Aufreinigung die sauberen Oxidationsprodukte **133** und **134** als spektroskopisch einheitliche Verbindungen.


 Abbildung 52: Oxidation und Methylierung der Hauser-Produkte **129** / **130**.

Die resultierenden Phenole **133** und **134** wurden mit Methyljodid bzw. Dimethylsulfat in die Methoxyether **135** und **136** überführt. Auch diese Reaktionen verliefen mit nahezu quantitativer Ausbeute.

Eine folgende hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers **136** gelang nicht. Ergebnisse von *T. Frassetto* zeigten eine Abspaltung des Benzylethers in Gegenwart des freien Phenols **134**. Auch mit freiem Phenol konnte die Spaltung des Benzylethers **134** nicht reproduzierbar gespalten werden.

Nur zwei Mal war es in schlechten Ausbeuten möglich Entschützungsprodukt **138** zu erhalten. Diese Versuche ließen sich nicht erfolgreich reproduzieren.


 Abbildung 53: Hydrierungsversuche an den Tetracyclen **134** und **136**.

Es wurde bei transferhydrogenolytischen Ansätzen entweder kein Umsatz beobachtet oder die benzyliche Doppelbindung in den Tetracyclen **134** und **136** wurde zu Verbindung **137** und **140** hydriert. Die Katalysatormenge bestimmte hierbei lediglich die Reaktionszeiten, jedoch nicht das Produkt. Alkohol **139** wurde unter keinen der gewählten Bedingungen erhalten. Daher kann davon ausgegangen werden, dass in diesem Fall die benzyliche Doppelbindung weit reaktiver ist als der zu entfernende Benzylether.

Der Einsatz von Palladium auf Kohle und Wasserstoff führte in allen Fällen zu den reduzierten Tetracyclen **137** und **140**.

Da sich die Benzylschutzgruppe in Gegenwart einer benzylichen Doppelbindung nicht entfernen ließ, wurde zunächst versucht am Enon **38** die Benzylschutzgruppe zu entfernen. Diese sollte sich leichter entfernen lassen, da die im Molekül vorhandene Doppelbindung nun nicht mehr benzylicher Natur und daher in ihrer Reaktivität abgeschwächt war.

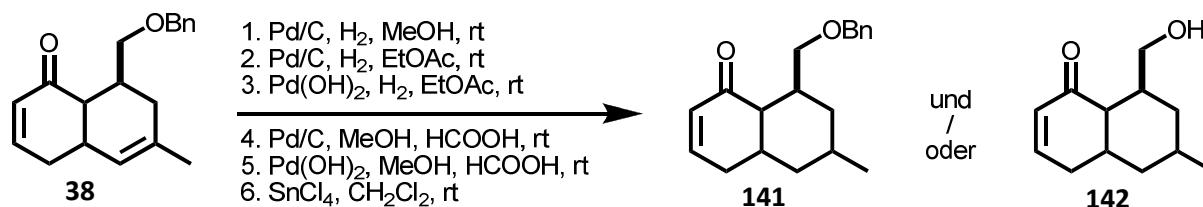


Abbildung 54: Versuche zur Benzylentschützung an Enon **38**.

Eine Entfernung der Benzylschutzgruppe an Enon **38** konnte ebenfalls nicht erreicht werden. Alle Versuche führten zu komplexen Edukt/Produkt-Gemischen sowie dem Verlust der Doppelbindung.

Da sich auch an Enon **38** die Benzylschutzgruppe nicht entfernen ließ, wurde das Enon neu aufgebaut und eine *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe gewählt, um so zu Enon **45** zu gelangen.

Wie obig bereits dargestellt, waren die Schritte zum Erreichen des Enons **45** in Form des Silylethers übertragbar aus den Erkenntnissen der Synthese des Benzylethers **38**. Die saure Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe zum Tetracyclus **139** verlief in sehr guten Ausbeuten.

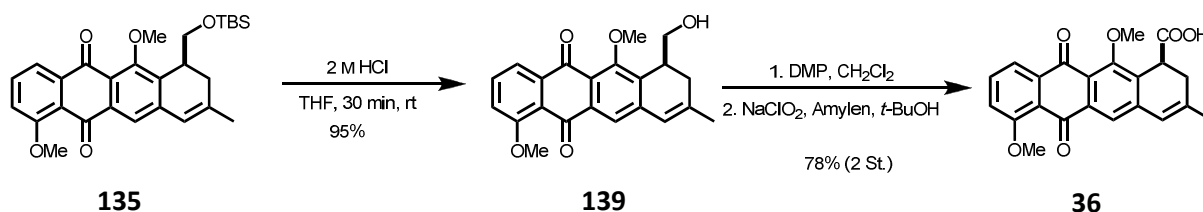


Abbildung 55: Entschützung von Silylether **135** und Oxidation von Alkohol **139** zur Säure **36**.

Der resultierende Alkohol **139** wurde zweistufig mittels *Dess-Martin*-Reagenz zum Aldehyd und anschließend direkt mittels Natriumchlorit zur Carbonsäure **36** oxidiert. Eine bereits etablierte einstufige Variante mittels *Jones*-Oxidation^[45], wurde hier verworfen, da die Bedingungen zu aggressiv waren und möglicherweise zur Racemisierung des Stereozentrums in C7 führen könnten.

Bei der zweistufigen Oxidation unter *Dess-Martin/Pinnick*-Bedingungen stellte sich heraus, dass der resultierende Aldehyd aus der *Dess-Martin*-Oxidation nicht stabil war. Auch musste die Reaktionsführung ohne Base gestaltet werden. Zusatz von Pyridin oder Triethylamin führte zum vollständigen Verlust des Eduktes, ohne die gewünschten Oxidationsprodukte zu erhalten. Die *Pinnick*-Oxidation mit Natriumchlorit führte anfangs zu chlorierten oder epoxidierten Produktgemischen. Ein deutlich erhöhter Anteil von Amylen war erforderlich, um die Nebenreaktion der benzylichen Doppelbindung im Tetracyclus **139** zu unterdrücken.

Mit der Carbonsäure **36** in der Hand wurde eine Iodlactonisierung durchgeführt. Diese verlief nach einiger Optimierung in sehr guten Ausbeuten. Wichtig hierbei war die starke Durchmischung des Zweiphasensystems, da es bei fehlender Durchmischung zu erheblichen Ausbeuten-Verlusten kam. Hierbei steuerte das Stereozentrum der Carbonsäure in C7 die neuen Stereozentren der reagierenden benzylichen Doppelbindung zum Iodid **143**. Das erhaltene benzyliche Iodid **143** neigte aufgrund seiner Reaktivität zur Epimerisierung und wurde direkt im Basischen mit Kaliumcarbonat in Methanol in das Epoxid **51** überführt. Bei zweistufiger Syntheseführung ist das Epoxid **51** auch in großem Maßstab mit einer Ausbeute von bis zu 93% darstellbar.

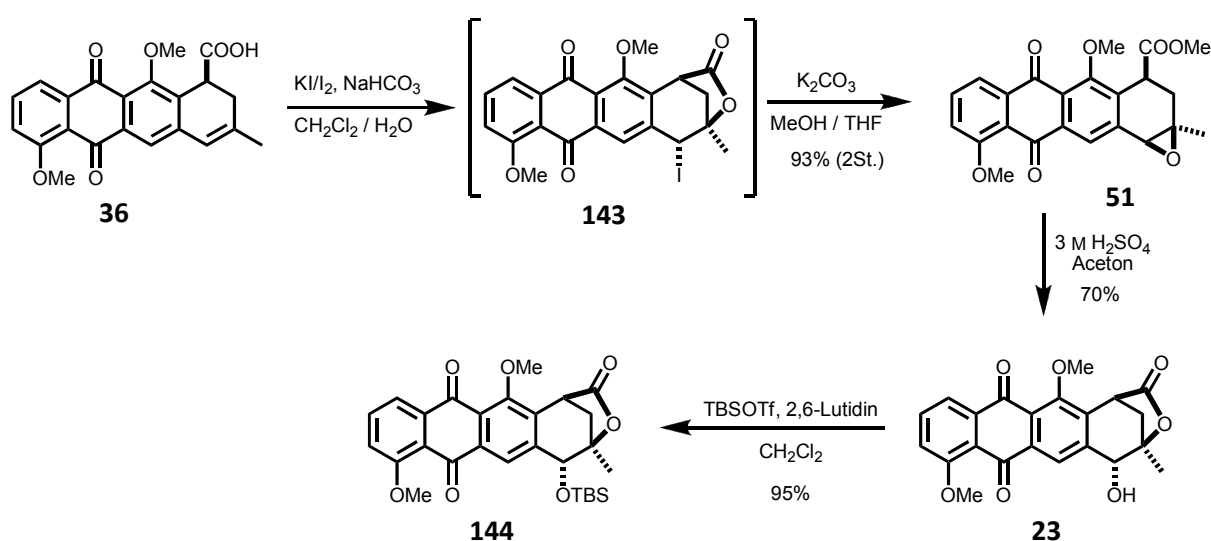


Abbildung 56: Iodlactonisierung und Folgechemie zu Tetracyclus **144**.

Das erhaltene Epoxid **51** wurde unter sauren Bedingungen in benzylicher Position zum Hydroxylacton **23** geöffnet. Es konnte somit das von *T. Frassetto* beschriebene Lacton **23** erreicht werden. Es wurden diverse Modifikationen in der Reaktionssequenz vorgenommen, um die Reproduzierbarkeit und hohe Ausbeuten zu gewährleisten. *T. Frassetto* erreichte Lacton **23** in 15 linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.92% ausgehend von Methacrolein. Die optimierten hier vorgestellten Bedingungen lieferten Lacton **23** in 16 linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 21.86% ausgehend von Acrolein.

Um beim Aufbau des Pyrrolopyrrols selektiv das Lacton adressieren zu können, wurde Lacton **23** anschließend mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat in den Silylether **144** überführt und das anthrachinoide Grundgerüst reduziert. Hierbei bestand die Option einer Palladium-katalysierten Reduktion mit Wasserstoff sowie die Möglichkeit einer Reduktion mit Natriumdithionit. Testweise wurde Silylether **135** mit Natriumdithionit nach einem Protokoll von *G. A. Kraus*^[67] zur Reaktion gebracht.

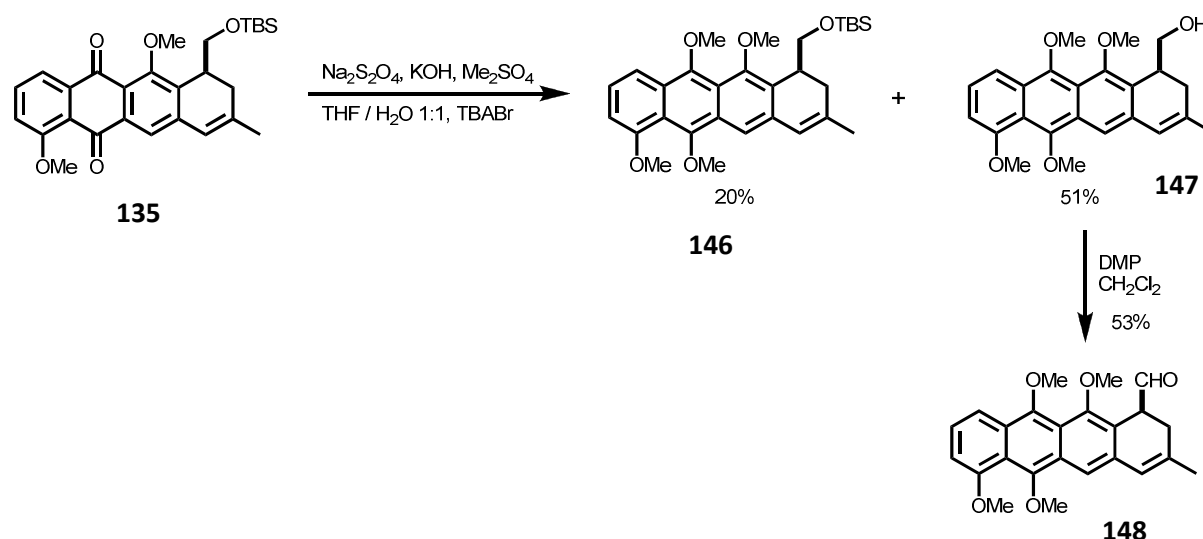


Abbildung 57: Reduktion von Silylether **135** mit Natriumdithionit und Oxidation zum Aldehyd **148**.

Es wurden gute Erfahrungen am Silylether **135** mit Natriumdithionit gemacht. Es wurde zwar als Hauptprodukt der desilylierte primäre Alkohol gefunden, doch auch bei einem sehr großen Überschuss an Base und Methylierungsreagenz kam es nicht zur Übermethylierung des primären Alkohols an Tetracyclus **147**.

Der erhaltene reduzierte Alkohol **147** konnte mit *Dess-Martin*-Reagenz in den Aldehyd **148** überführt werden. Dieser war im Gegensatz zu seinem anthrachinoiden Verwandten (**139** → **36**) stabil und

konnte isoliert werden. Eine Weiteroxidation von Aldehyd **148** unter *Pinnick*-Bedingungen konnte auch mit erhöhtem Einsatz von Amylen, nicht realisiert werden. Das Tetramethoxyanthracen **148** ist zu elektronenreich und reagiert in diversen Nebenreaktionen ab.

Ermutigt von den Ergebnissen wurden die Bedingungen auf das Lacton **144** übertragen.

Die Reduktion des anthrachinoiden Grundgerüsts in Lacton **144** mit Natriumdithionit in Tetrahydrofuran / Wasser führte leider nicht zum gewünschten reduzierten Ether **149** sondern zum Eliminierungsprodukt **150**. Versuche die Eliminierung zu verhindern schlugen fehl.

In der Literatur wurde ein ähnliches Phänomen beschrieben, bei dem ein vergleichbares Anthrachinon unter physiologischen Bedingungen mittels NADPH reduziert wird und dabei ein in Benzyldposition befindlicher Zuckerrest eliminiert wird.^[68] Basierend auf diesen Daten kann folgender Mechanismus formuliert werden, der eine Eliminierung erklären könnte:

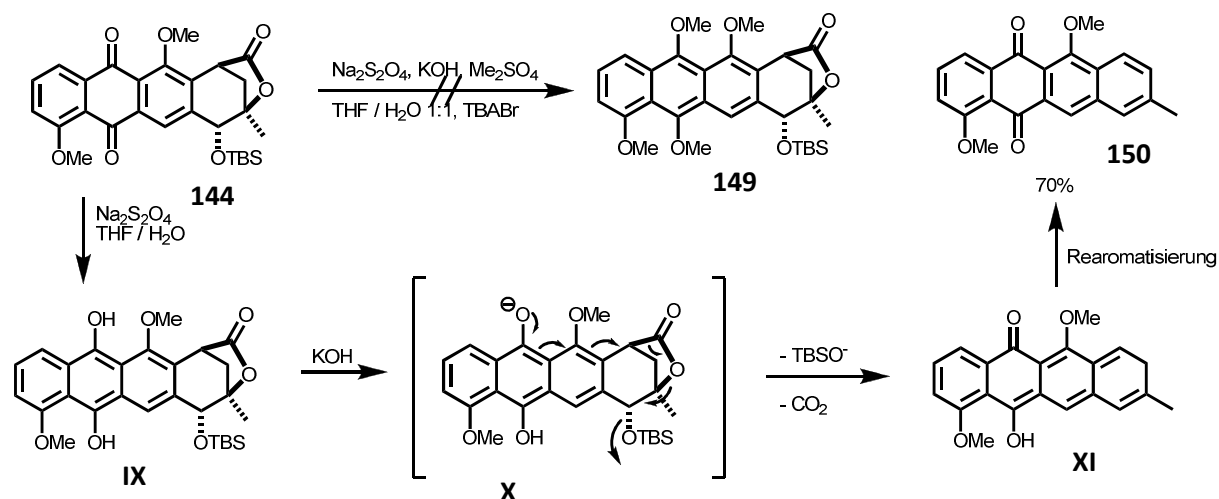


Abbildung 58: Eliminierung des Lactons **144** zum Anthrachinon **150**.

Bei der Synthese von Anthracyclononen auf Grundlage von Daunorubicin (**6**) oder Adriamycin (**9**) konnte ebenfalls beim Einsatz von Natriumdithionit eine Eliminierung und Aromatisierung, wie in Abb. 59 beschrieben, beobachtet werden.^[69] Ein Benzylether wurde hier zur Abgangsgruppe.

Mit diesem Wissen wurde versucht die Qualität der „Abgangsgruppe“ zu verschlechtern. Da in der Literatur sowohl Zuckerreste als auch Benzylether als Abgangsgruppe beobachtet werden konnten, musste versucht werden die Reduktion ohne Derivatisierung von Hydroxylacton **23** zu gewährleisten.

Kritisch hierbei waren eine mögliche Öffnung des Lactons durch KOH, und eine Methylierung der benzyischen Hydroxyfunktion.

Es konnte in erfreulich guten Ausbeuten Hydroxylacton **23** mit den obig erprobten Bedingungen in das Tetramethoxyanthracen **151** überführt werden. Sowohl der benzyische Alkohol als auch das Lacton blieben hierbei intakt.

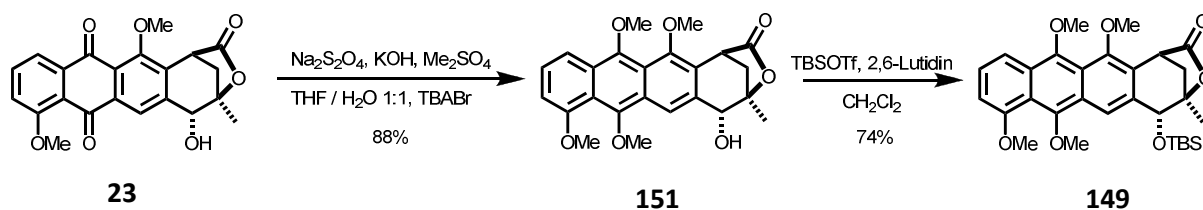


Abbildung 59: Fertigstellung des kupplungsfähigen Lactons **149**.

Der reduzierte benzyische Alkohol **151** wurde mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat in den Silylether **149** überführt.

Es konnte nach 18 linearen Stufen kupplungsfähiges Lacton **149** mit einer Gesamtausbeute von 21% erhalten werden.

4.4. Versuchte Darstellung des EF-Rings via Alkenyladdition

Zunächst wurde versucht Aglykon **21** über eine Addition des Imino-Alkenyls **74** zu erreichen. Am Modell-Lacton **60** konnte *M. A. Breuning* eine Methode entwickeln, um Stannan **74** herzustellen und anschließend zu addieren (vgl. Kapitel 1.4).^[59] Diese Methode wurde zunächst gewählt, da sie gegenüber der Methode von *J. Cordes* am Modell-Lacton **60** deutlich konvergenter verlaufen ist.

Stannan **74** wurde nach der etablierten Methode von *M. A. Breuning* hergestellt. Der Aufbau des Lactams **78** ist zurückzuführen auf Vorarbeiten von *Ryu et al.*^[60] Zunächst wurde 3-Butin-1-ol (**73**) in das Mesylat **76** überführt, welches mit Phenylethylamin **75** in das sekundäre Amin **77** überführt werden konnte.

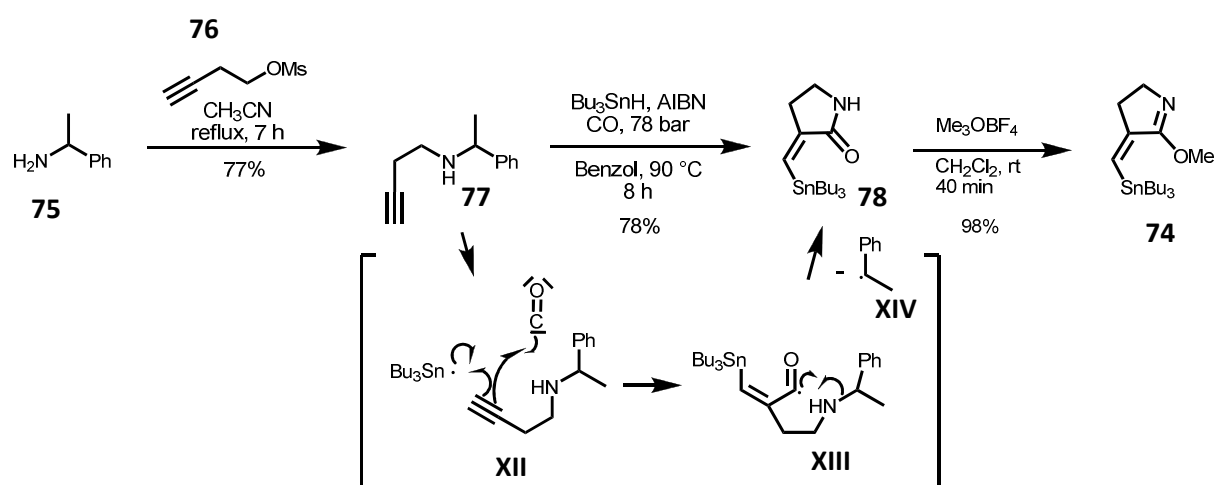


Abbildung 60: Aufbau des Stannans **74**.

In Anlehnung an die Durchführung von *Ryu et al* wurde das Amin **77** radikalisch mit Tributylzinnhydrid und Azo-bis-(isobutyronitril) in einer 80 bar Kohlenstoffmonoxid-Atmosphäre unter Abspaltung des benzylich stabilisierten Radikals **XIV** in das Lactam **78** cyclisiert.

Dabei wird selektiv die *Z*-Doppelbindung generiert. Das Stannan **78** konnte mit *Meerwein*-Salz in den aktiven Iminoether **74** überführt werden.^[59] Dieser ist hydrolyseempfindlich und muss direkt nach der Erzeugung eingesetzt werden.

Iminoether **74** konnte mit Methyllithium bei -78 °C in das Lithium-Alkenyl **XV** überführt werden, welches anschließend an das Lacton **149** addiert werden konnte. Das erhaltene Halbacetal **XVI** wurde in Methanol mit Orthoameisensäuremethylester und *para*-Toluolsulfonsäure in das Acetal **152** überführt.

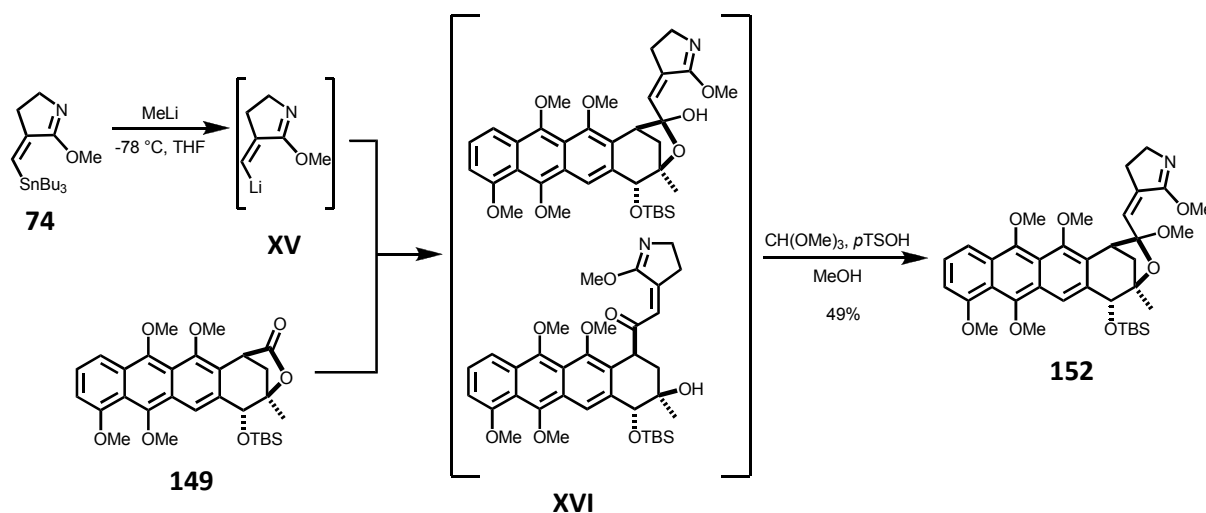


Abbildung 61: Darstellung des gemischten Acetals **152** via Addition des aktivierten Iminoethers **XV**.

In Analogie zu *M. A. Breuning* sollte nun der Iminoether **152** in das Amidin **153** überführt werden.

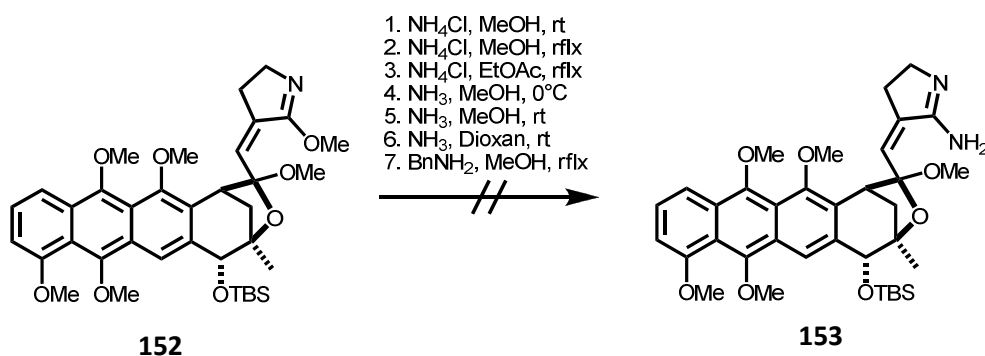


Abbildung 62: Versuchte Amidin-Bildungen.

Der Einsatz von Ammoniumchlorid in Methanol lieferte jedoch nicht das gewünschte Amidin **153**. Auch Ammoniak und andere Stickstoffquellen wie Benzylamin führten nicht zum gewünschten Produkt.

Da sich der Iminoether **152** nicht in das Amidin **153** überführen ließ, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

4.5. Aufbau des Aglykons 107 via Ni-katalysierter Cyanierung

Eine Alternative zur Addition eines Alkynyls auf das Lacton **149** geht auf die Vorarbeiten von *J. Cordes* zurück. (vgl. Kapitel 1.4.)

Hierbei werden die benötigten Kohlenstoffe in Form eines silylierten Butinols **154** an das Lacton addiert und die benötigten Stickstoffe des Heterocyclus sequenziell eingeführt. Dabei werden die Ringe F und E nacheinander geschlossen.

Aufbauend auf den Erkenntnissen am Modellsystem^[70] wurde das Lacton **149** mit dem Alkynylsilylether **154**^[71] und Lithium-bis(trimethylsilyl)amid in sehr guten Ausbeuten in das Alkinon **155** überführt. Eine direkte Addition eines Dianions von 3-Butin-1-ol (**73**) auf das Lacton **149**, wie bei *J. Cordes*^[58] am Modellsystem **60** beschrieben, schlug trotz vieler Bemühungen fehl.

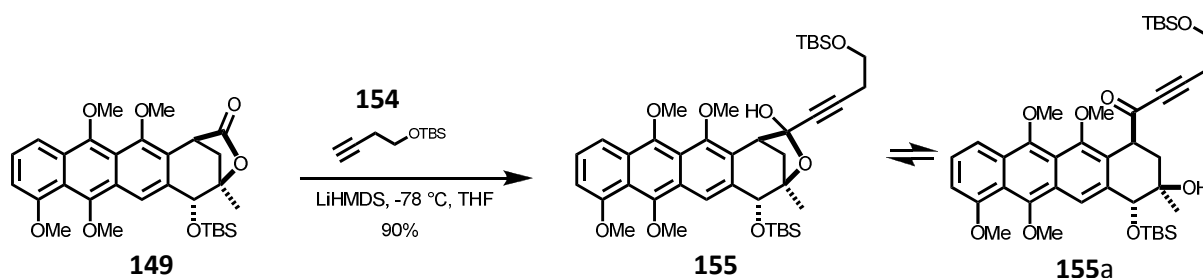


Abbildung 63: Addition von Silyl-Ether **154** an Lacton **149**.

Es liegt die Vermutung nahe, dass der Tetracyclus **149** zu elektronenreich ist, um ein Dianion zu akzeptieren. Nicht reproduzierbar konnte eine teilweise *ipso*-Substitution der Methoxygruppen durch das deprotonierte Butinol **73** massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Eine direkte Addition des Silylethers **154** oder des Butinols **73** an Lacton **144** war ebenfalls nicht erfolgreich.

Das durch Umsatz mit dem Silylether **154** erhaltene Alkinon **155** liegt in einem 1:1-Gleichgewicht mit dessen Halbacetal **155a** vor. Beide Verbindungen sind säulenchromatographisch nicht voneinander trennbar.

Das erhaltene Gemisch **155** / **155a** wurde einer Nickel-katalysierten 1,4-Addition von Cyanid unterworfen. Das intermediär entstehende Z-Nitril **XVII** reagiert zum Imidat **156** weiter. Wird der tertiäre Alkohol in Alkinon **155** in den TMS-Silylether überführt, sind die Nitrile **XVII** und **XVIII** zumindest am Modellsystem von *J. Cordes* isolierbar.^[70]

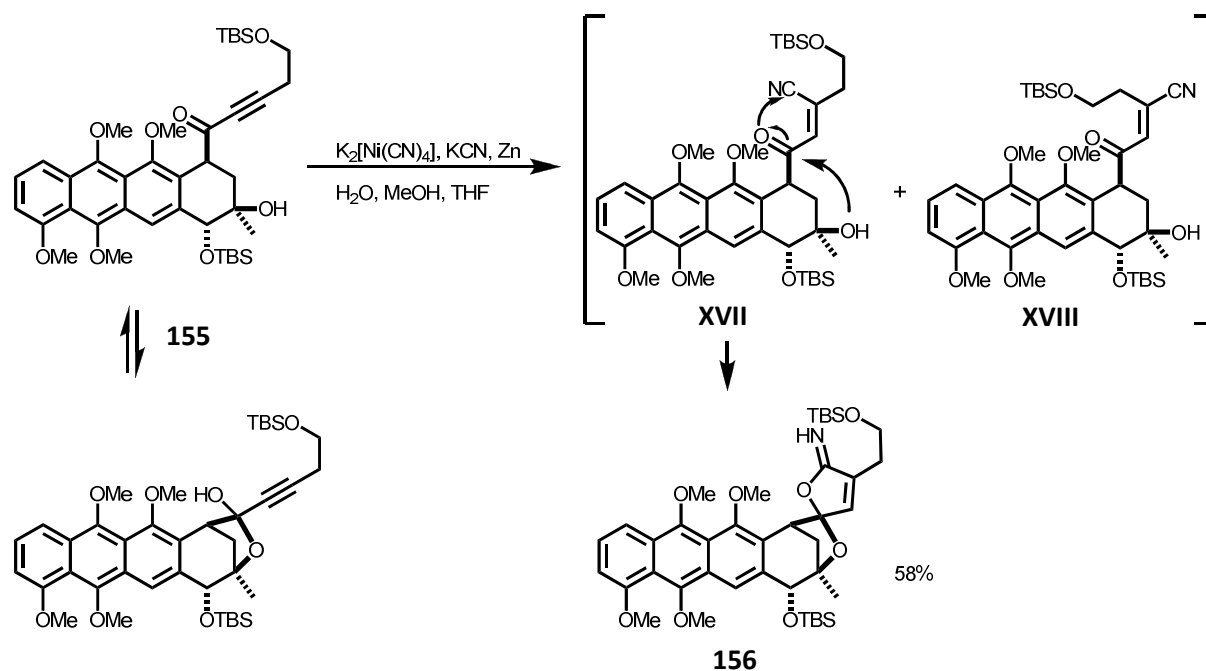


Abbildung 64: Bildung des Imidates **156** via Nickel-katalysierter Addition von Nitrilen.

Sowohl das Edukt als auch das Produkt der Cyanierung sind sehr schwer in dem am Modellsystem erprobten Lösungsmittelgemisch löslich, sodass die Reaktion in ersten Versuchen stark schwankte und kaum reproduzierbar war. Tetrahydrofuran als Cosolvens ermöglichte eine homogenere Reaktionsführung mit deutlich besseren Ausbeuten. Leider konnte trotz vieler Optimierungsversuche die Ausbeute gegenüber dem Modellsystem nicht gesteigert werden. Grund hierfür ist wahrscheinlich die Reversibilität der Addition des Nitriles an die Dreifachbindung, sowie die statistische Verteilung von *E*- und *Z*-konfiguriertem Nitril **XVII** und **XVIII**.

Der Silylether des vorliegenden Imidates **156** wurde mit 2 M Salzsäure gespalten und anschließend mit Tosylchlorid umgesetzt. Da der exocyclische Imidat-Stickstoff eine höhere Nukleophilie gegenüber Tosylchlorid aufweist, wurde bei Einsatz eines Überschusses an Tosylchlorid ein Ditosylat **161** erwartet. Dieses konnte jedoch nicht erreicht werden. Es wurde lediglich eine einfach tosylierte Verbindung **158** erhalten.

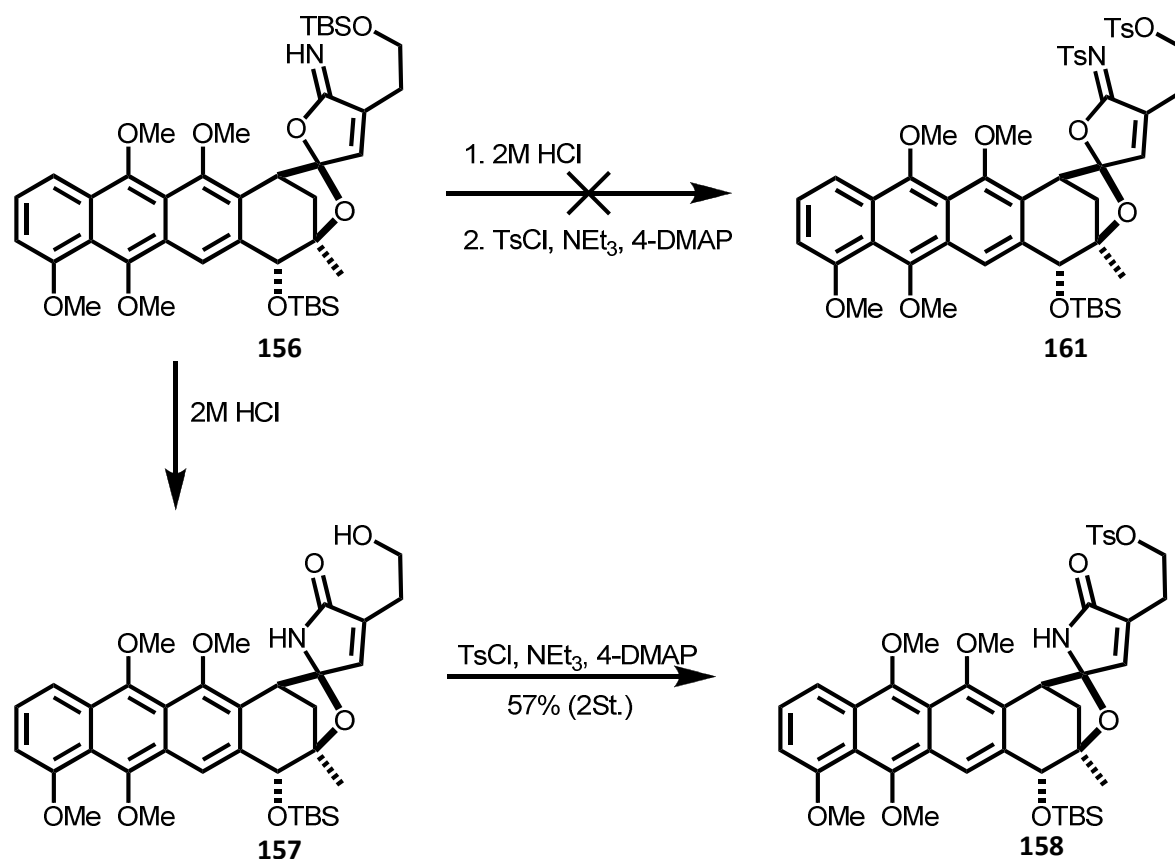


Abbildung 65: Isomerisierung und Tosylierung des Imidates **156** zum Lactam **158**.

Das legte den Schluss nahe, dass Imidat **156** unter sauren Bedingungen zum Lactam **157** isomerisiert. Der endocyclische Stickstoff des Lactams ist dann nicht mehr nukleophil genug für eine Tosylierung mit Tosylchlorid. Die Isomerisierung war unerwartet und wurde erst sehr spät entdeckt, da sowohl Imidat **156** als auch Lactam **157** spektroskopisch nahezu identisch sind.

Eine Isomerisierung im Säuren konnte beim Modell-Imidat **68** nicht beobachtet werden. Um dort zu isomerisieren, bedurfte es Diethylaluminiumchlorid und tiefe Temperaturen.^[47] Versuche einer Entschützung des primären Alkohols an **156** unter neutralen Bedingungen, um die Isomerisierung des

Imidates zu vermeiden, schlugen fehl. Es kam entweder zu einer Isomerisierung oder der Silyl-Ether ließ sich nicht spalten.

Eine direkte doppelte Tosylierung war nicht möglich, sodass Imidat **156** zunächst unter Standardbedingungen mit einer Ausbeute von 73% zum *N*-Tosylimidat **159** umgesetzt werden konnte. Anschließende Entschützung des primären Alkohols mit 2 M Salzsäure lieferte in guten Ausbeuten *N*-Tosylimidat **160**. Hierbei wurde keine Isomerisierung zum Lactam **157** beobachtet. Die anschließende Tosylierung des Alkohols verlief problemlos, sodass die Überführung vom Silylether **156** in das Sulfonat **161** mit einer Ausbeute von 80% bewerkstelligt werden konnte.

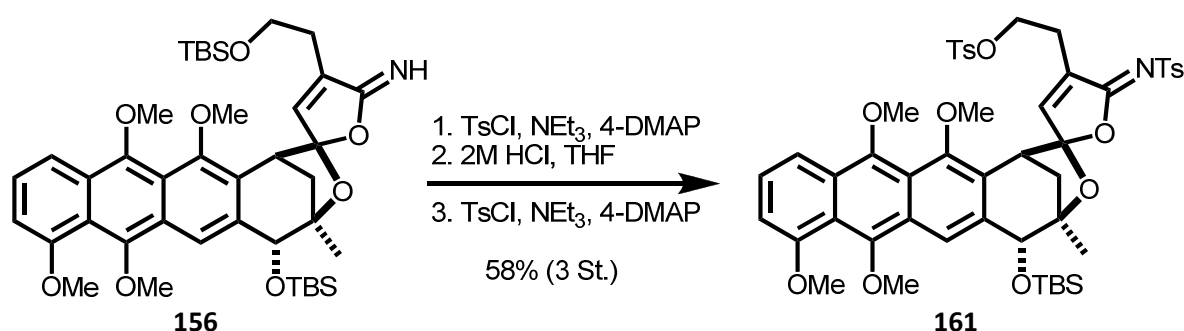


Abbildung 66: Bildung des Ditosylates 161 aus Imidat 156.

Das Ditosylimidat **161** konnte in guten Ausbeuten durch den Einsatz von Ammoniak in Dioxan und Trimethylsilylchlorid in das Tosylamidin **162** / **163** überführt werden. Hierbei kam es, wie bei *J. Cordes* ebenfalls, zu einer Isomerisierung des Spirozentrums an C2.

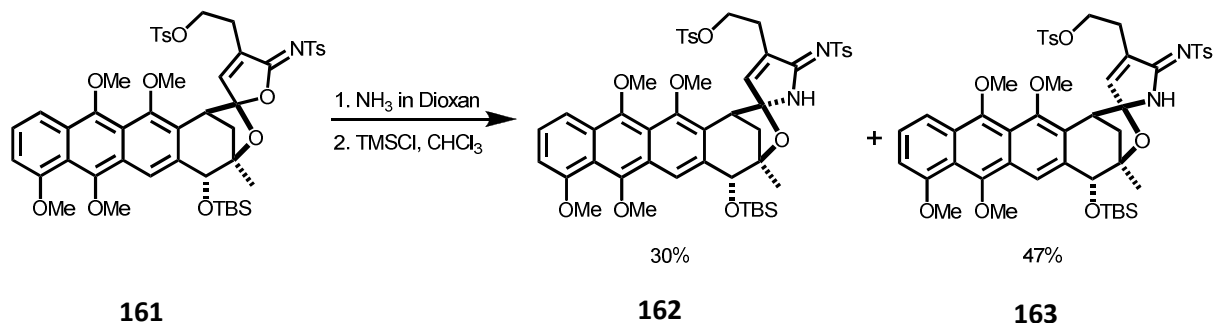


Abbildung 67: Bildung der Amidine 162 und 163.

Die Amidine **162** / **163** ließen sich chromatographisch trennen. Die Spirokonfiguration, die zur Konformation der Chinocycline passt, wird bevorzugt gegenüber der Iso-Chinocyclin-Konformation im Verhältnis 1.5 : 1 gebildet. Dies ist in Einklang mit den Daten die *J. Cordes* am Modellsystem erhalten konnte.

Durch Einsatz von Trifluoressigsäure konnte das Chinocyclin-Amidin **163** mit einer Ausbeute von 38% in das Iso-Chinocyclin-Amidin **162** überführt werden.

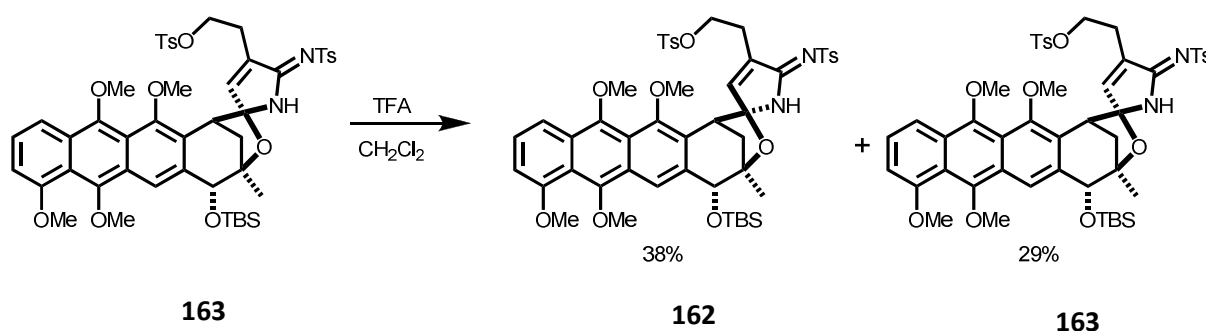


Abbildung 68: Isomerisierung der Amidine **162** / **163** ineinander.

Das Startmaterial **163** konnte in Teilen zurückgewonnen werden. Die Gesamtausbeute der Isomerisierung bleibt allerdings weit hinter der des Modellsystems zurück.

Mit dem cyclisierungsfähigen Amidin **162** in der Hand wurde versucht den E-Ring zu schließen. Hierbei schlug der direkte Versuch der Cyclisierung des E-Rings zu Pyrrolopyrrol **164** in Analogie zum Modellsystem von *J. Cordes* bei 120 °C in 2,6-Lutidin fehl. Es wurden Fragmente der tetracyclinen ABCD-Struktur gefunden. Weder die Pyrrolopyrrol-Substruktur noch die Imidate, oder die Tosylate konnten nachgewiesen werden.

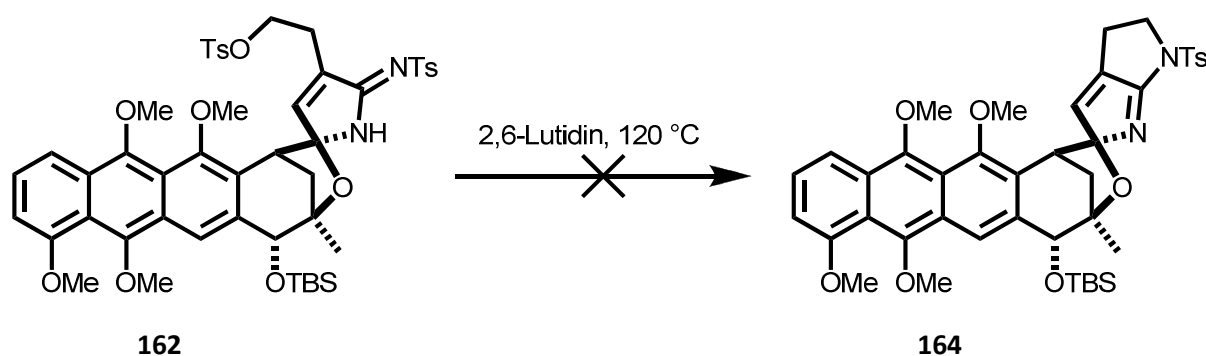


Abbildung 69: Versuchte Cyclisierung zum Pyrrolopyrrol **164** am voll geschützten Ditosylat **162**.

Es lag der Verdacht nahe, dass die hohe Elektronendichte des Tetramethoxyanthracens bei erhöhter Temperatur zu Nebenreaktionen führte.

Daher wurde mit Cerammoniumnitrat in sehr guter Ausbeute das Anthrachinon-System **165** oxidativ wiederhergestellt.

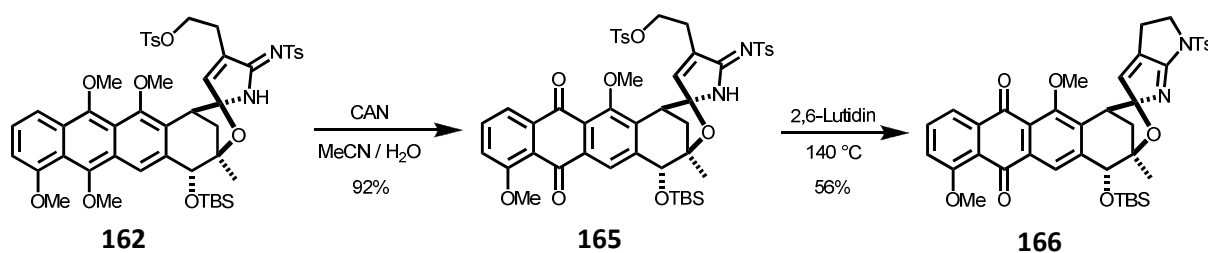


Abbildung 70: Oxidation und Ringschluss von Amidin **162** zu Pyrrolopyrrol **166**.

Das anthrachinoide Tosylamidin **165** konnte dann erfolgreich unter den erprobten Bedingungen bei 140°C in 2,6-Lutidin in moderaten Ausbeuten zum tosylierten Pyrrolopyrrol **166** cyclisiert werden.

Der Einsatz von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid und Fluorwasserstoffsäure ermöglichte die Entfernung des Silyl ethers zum freien Alkohol **167**, sowie des Tosylates zum freien Pyrrolopyrrol **168**.

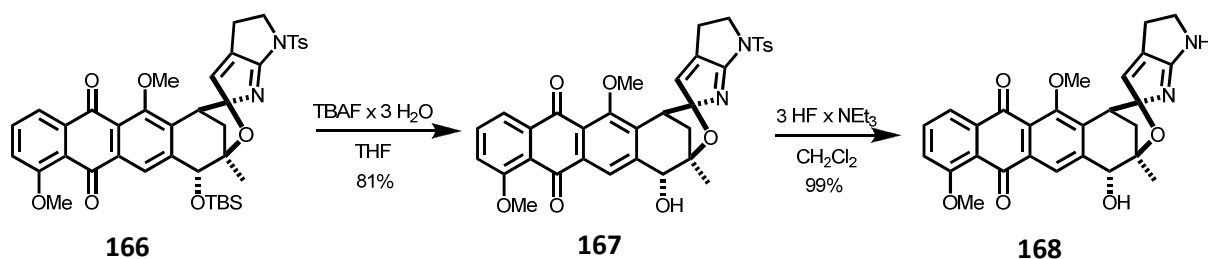


Abbildung 71: Entschützungen zum Methylisochinocyclinon **168**.

Die Abspaltung der Methylether auf der letzten Stufe stellte eine besondere Herausforderung dar. Gängige Methoden, wie der Einsatz von *Lewis*-Säuren in Form von Bortribromid oder Bortrifluorid-Etherat, führten nicht zum Erfolg, lediglich zum Verlust des Substrates. Nukleophile

Entschützungsverfahren, wie Natriumthiomethanolat, führten im Bestfall zum Angriff des Thiolates an das Anthrachinon, aber nicht zur gewollten Entschützung.

Da es sich bei den Methylethern des Anthrachinons um vinyloge Methylester handelt, konnte auf Erfahrungen von A. Arlt zurückgegriffen werden.^[72]

Dieser konnte selektiv bei der Synthese von \pm -Cephalosol einen vinylogenen Methylester in Gegenwart eines Arylmethylethers spalten.

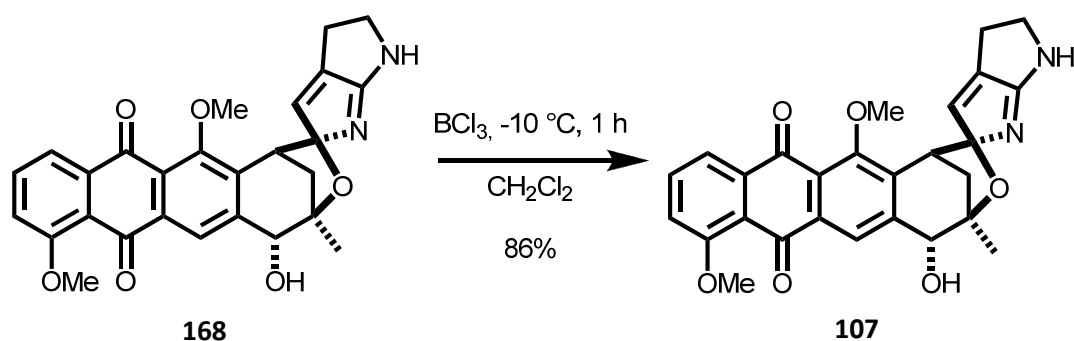


Abbildung 72: Finale Entschützung zum Isochinocyclinon **107**.

Mit Bortrichlorid in Dichlormethan konnte Isochinocyclinon **107** in sehr guten Ausbeuten als gelber Feststoff erhalten werden. Ausgehend von dem bereits von T. Frassetto bekannten Lacton **23** konnte das Aglycon **107** in 13 linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 2.12% dargestellt werden.

In Kombination mit der optimierten Synthese des Lactons **23** wird Isochinocyclinon **107** in 0.68% Ausbeute in 29 linearen Stufen erhalten.

4.6. Vergleich & Diskussion der NMR-Daten: Synthese / Isolation

Vergleich der erhaltenen NMR-Daten mit der Literatur

Nach Fertigstellung des Aglykons der Isochinocycline, dem Isochinocyclinon **107**, wurde ein Vergleich der erhaltenen Messdaten mit denen von *Furumai et al.* veröffentlichten Daten durchgeführt. Zugrunde liegen hierbei Messdaten in CDCl_3 welche, aufgrund der schlechten Löslichkeit des Aglykons **107**, nur als Protonenspektren, sowie ^1H - und ^{13}C -Spektren in DMSO-d_6 erfassbar waren. Um den Vergleich darzustellen wurde die Differenz der eigenen Daten mit den literaturbekannten Daten ermittelt: Δ (synth./lit.). Dabei wurde auf das Vorzeichen verzichtet und lediglich die Betragsdifferenz betrachtet. Auffällig bei dem Vergleich ist eine signifikante Verschiebung der Signale im heterocyclischen Teil des Aglykons.

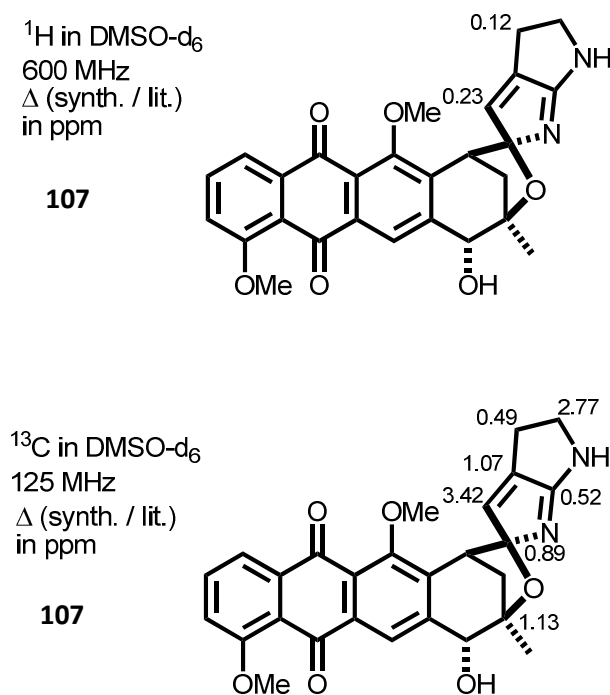


Abbildung 73: Verschiebungen Δ (Synth/Lit) in ppm für Isochinocyclinon **107**.

Da die größten Unterschiede ausschließlich am Pyrrolopyrrol auftreten liegt der Verdacht nahe, dass zwischen der Probe von *Furumai et al.* und der synthetisierten Probe Unterschiede in einem oder mehreren Messparametern vorliegen müssen.

Es ist bekannt, dass Amidine in NMR-Messungen je nach pH-Wert unterschiedliche Verschiebungen zeigen. *Furumai et al.* unterzogen ihre Probe einer RP-Chromatographie mit KH_2PO_4 -Puffer bei einem

pH von 3.5. Es wird anschließend mit NaHCO_3 auf pH 7 neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Das heißt, dass die Probe für einen längeren Zeitraum einem sauren Milieu ausgesetzt wurde und erst am Ende neutralisiert wurde.

Das synthetisch hergestellte Isochinocyclinon **107** wurde über Silicagel mit Chloroform/ Methanol/ Ammoniak 10:1:0.1 chromatographiert und wurde damit längere Zeit basischen Milieu ausgesetzt. Eine Aufreinigung durch Extraktion nach *Furumai et al.* schlug bei der Aufreinigung des synthetisch hergestellten Aglykons **107** fehl. Es konnte zwar ebenfalls über RP-Chromatographie eine erste Trennung erreicht werden, jedoch gestaltete sich die Extraktion des wässrigen Puffereluenten mit Ethylacetat bei pH 7 als unmöglich. Es konnte erst im Basischen aus der wässrigen Phase extrahiert werden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass *Furumai et al.* nicht genau bei pH 7 extrahiert haben. Beide Proben sollten hierbei also einen leichten pH-Unterschied in ihren weiteren Reinigungsschritten haben.

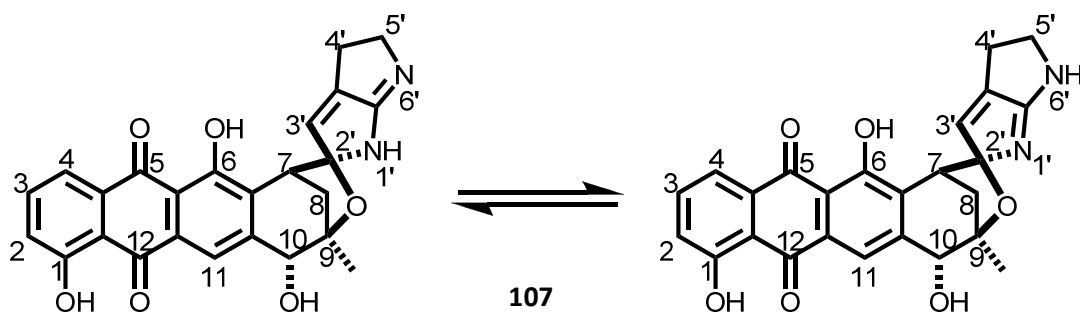
Das synthetisch hergestellte Isochinocyclinon **107** wurde nach der chromatographischen Reinigung von seinem Eluaten unter vermindertem Druck getrennt. Es kann nicht zu 100% ausgeschlossen werden, dass Ammoniak in der Probe verblieben ist und den pH-Wert beeinflusst hat. Genauere Daten zum pH-Wert des natürlichen Isochinocyclinons wurden nicht erhalten.

Ein weiterer Parameter für Amidine und deren Austauscheffekte in NMR-Messungen stellt der Wasseranteil der Probe dar. *Furumai et al.* haben ihre Probe mit Watergate^[73] gemessen. Daher kann nicht genau ermittelt werden, wie viel Wasser in der Probe enthalten war. Da sie nach eigenen Angaben mit EtOAc extrahierten und über Natriumsulfat trockneten, stellt sich die Frage über die Güte ihres deuterierten DMSO oder über ihren Isolationsprozess.

In den NMR-Spektren des isolierten Naturstoffes von *Furumai et al.* sowie in den Spektren des hergestellten Aglykons **107** traten im heterocyclischen Teil des Moleküls sichtbare Linienverbreiterungen auf. Dies betraf besonders die Position um C3', C4' und C5'.

Trotz größter Bemühungen konnte bisher der Grund für die Linienverbreiterung an C3', C4' und C5' nicht experimentell ermittelt werden. Aufgrund der Doppelbindungstautomerie im Pyrrolopyrrol, kann es je nach Lage des Gleichgewichtes der Doppelbindung zu einer statistischen Verteilung der Verschiebungen kommen.^[74] Somit ergibt sich eine Verbreiterung aller in Nachbarschaft zur Doppelbindung befindlichen Kohlenstoff-Signale. Da sich Isochinocyclinon **107** nur in DMSO gut löst, konnte leider keine Tieftemperaturmessung durchgeführt werden. Um dennoch einen Einblick in die Dynamik der Doppelbindungstautomerisierung in cyclischen Amidinen zu erhalten, wurde das von *J. Cordes* etablierte Modellsystem **59** untersucht.

Ein vollständiger Vergleich der erhaltenen Messdaten ist nachfolgend tabellarisch zusammengefasst.



Position	Furumai et al. ^[6] DMSO-d ₆		Koert et al. DMSO-d ₆		Verschiebungsdifferenzen	
	¹³ C /ppm	¹ H /ppm	¹³ C /ppm	¹ H /ppm	Δ (¹³ C) / ppm	Δ (¹ H) / ppm
	100 MHz	400 MHz	125 MHz	600 MHz		
1	161.69	-	161.71	-	0.02	-
2	124.68	7.42	124.67	7.43	0.01	0.01
3	137.28	7.85	137.31	7.85	0.03	0.00
4	118.98	7.78	119.01	7.79	0.03	0.01
4a	133.05	-	133.12	-	0.07	-
5	187.40	-	187.52	-	0.12	-
5a	113.83	-	113.76	-	0.07	-
6	158.09	-	158.14	-	0.05	-
6a	133.48	-	134.00	-	0.52	-
7	43.34	3.85	43.57	3.78	0.23	0.07
8	33.49	2.02	33.57	1.98	0.08	0.04
		2.46		2.34		0.12
9	83.91	-	82.78	-	1.13	-
10	72.53	4.18	72.74	4.15	0.21	0.03
10a	147.92	-	148.01	-	0.09	-
11	121.03	7.88	121.10	7.88	0.07	0.00
11a	131.41	-	131.26	-	0.15	-
12	187.18	-	187.31	-	0.13	-
13	22.21	1.49	22.47	1.46	0.26	0.03
2'	112.51	-	111.60	-	0.89	-
3'	126.89	5.15	123.47	4.92	3.42	0.23
3a'	142.39	-	143.46	-	1.07	-
4'	21.66	2.51	22.05	2.39	0.49	0.12
5'	57.44	3.98	60.21	3.93	2.77	0.05
6a'	169.49	-	171.33	-	1.84	-

	Furumai et al ^[6] CDCl ₃	Koert et al CDCl ₃	Verschiebungsdifferenzen
Position	¹ H / ppm 400 MHz	¹ H / ppm 300 MHz	Δ (¹ H) / ppm
1	-	-	-
2	7.35	7.34	0.01
3	7.71	7.70	0.01
4	7.86	7.85	0.01
4a	-	-	-
5	-	-	-
5a	-	-	-
6	-	-	-
6a	-	-	-
7	4.10	4.13	0.03
8	2.18	2.18	0.00
	2.56	2.49	0.07
9	-	-	-
10	4.46	4.45	0.01
10a	-	-	-
11	8.00	7.99	0.01
11a	-	-	-
12	-	-	-
13	1.69	1.67	0.02
2'	-	-	-
3'	5.25	5.17	0.08
3a'	-	-	-
4'	2.68	2.61	0.07
5'	4.10	4.06	0.04
6a'	-	-	-

Der Vergleich der erhaltenen Daten in Chloroform zeigt eine etwas bessere Übereinstimmung gegenüber DMSO. Auch hier zeigen sich die größten Abweichungen in der heterocyclischen Struktureinheit, sowie für die 8-Position, da eines der diastereotropen Protonen mit dem Heterocyclus zu interagieren scheint. In Chloroform scheint das Gleichgewicht der Doppelbindung sowohl im natürlichen, als auch im synthetischen Aglykon **107** ähnlich zu sein, da die Abweichungen schwächer sind. Dies legt den Verdacht nahe, dass der unterschiedliche Wasseranteil im DMSO einen deutlichen Einfluss auf die Lage des Gleichgewichtes hat.

NMR-Studien am Modellsystem **59**

Zunächst wurde basierend auf Daten für DBU und DBN^[75] eine pH-Abhängigkeit der chemischen Verschiebung für das Pyrrolopyrrol-system **59**^[58] von J. Cordes untersucht.

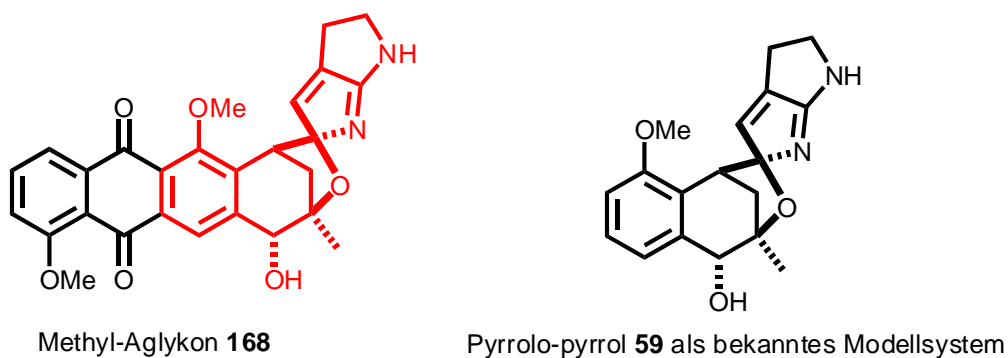


Abbildung 74: Vergleich Links Methylaglycon 168, rechts bekanntes Modellsystem 59.

Als Referenz gilt der Datensatz des Modellsystems **59**, den er nach der chromatographischen Aufreinigung an Silicagel mit 10:1:0.1 CHCl₃/MeOH/NH₃ erhalten konnte.

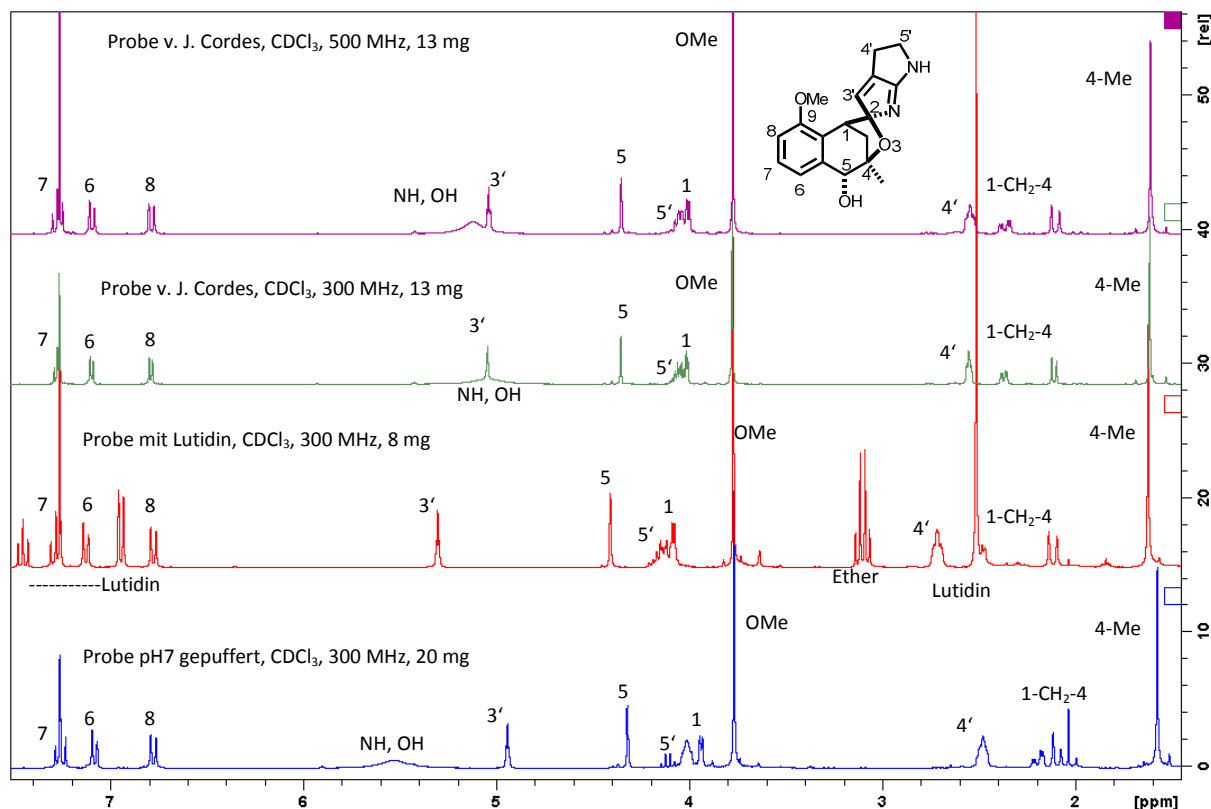


Abbildung 75: Vergleich einzelner ¹H-Shifts in Abhängigkeit vom pH-Wert der (Modellsystem)-Probe 59.

Um Vergleiche ziehen zu können, wurde nach dem Protokoll^[58] von *J. Cordes* das Modellsystem **73** synthetisiert und das erhaltene System anschließend einmal mit 2,6-Lutidin versetzt und einmal gepuffert (pH7-Phosphatpuffer).

Im ¹H-NMR Spektrum ist im Vergleich eine deutliche Verschiebung der Signale für C3' zu erkennen. Bei Zugabe von Base liegt der Shift bei 0.3 ppm ins Tieffeld. Dies ist in Übereinstimmung mit den beobachteten Effekten für α -ständige CH₍₂₎-Gruppen zur Amidin-Funktionalität bei DBU und DBN. Auffällig ist ebenfalls das Verhalten der diastereotropen Protonen in der Brücke C1-CH₂-C4.

Während eines der beiden Protonen nahezu gleich weit verschoben wird, ändert sich die Verschiebung des anderen massiv Richtung Tieffeld. Dies stützt die These, dass eines der beiden Protonen in Wechselwirkung mit dem Heterosystem stehen muss. Eine generelle Tieffeld-Verschiebung bei steigendem pH ist ebenfalls in Einklang mit den gefundenen Phänomenen bei DBU und DBN.

Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum sind pH-abhängige Verschiebungen zu erkennen. Besonders stark verschoben ist hierbei wiederum das Signal für C3'. Dieses wird von 126.7 ppm in der gepufferten Lösung zu 134.6 ppm in der mit 2,6-Lutidin versetzten Probe verschoben. Dieser Unterschied von fast 8 ppm ist auch bei DBU und DBN beobachtet worden. Bei Protonierung der Basen trat ein Shift von bis zu 5 ppm auf. Auch C3a' zeigt eine deutliche Verschiebung um fast 6 ppm.

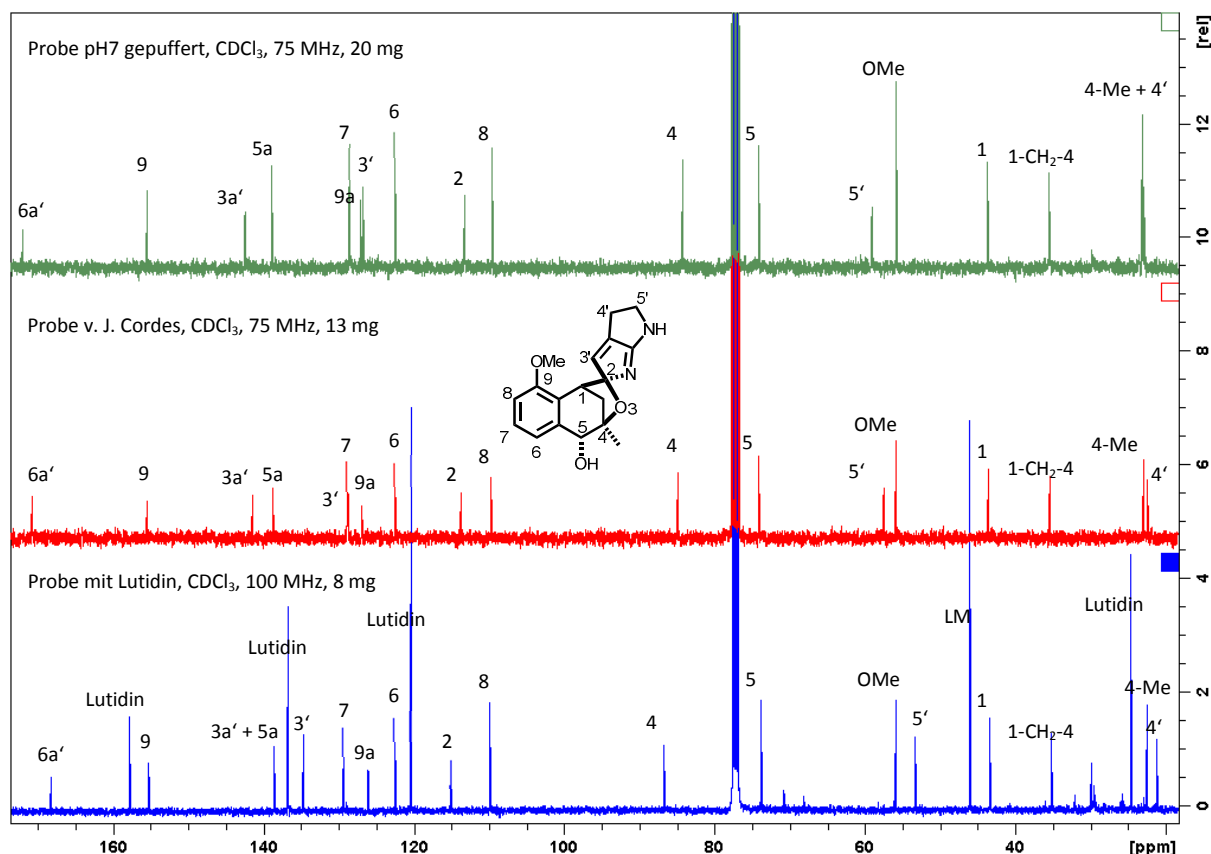


Abbildung 76: Vergleich einzelner ^{13}C -Shifts in Abhängigkeit vom pH-Wert der (Modellsystem)-Probe 59.

Für C4' und C5' konnten ähnlich Verschiebungsdifferenzen ermittelt werden. Basierend auf den erhaltenen Daten kann davon ausgegangen werden, dass die vorher erwähnte Differenz der Signale auf einen unterschiedlichen pH-Wert zurückzuführen ist.

Weiterhin auffällig sind die Linienverbreiterungen für die ^{13}C -Signale des Heterocyclus. Hierbei sind besonders C3', C3a', C4' und C5' betroffen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte ebenfalls das Gleichgewicht der Doppelbindung des Pyrrolopyrrols sein.

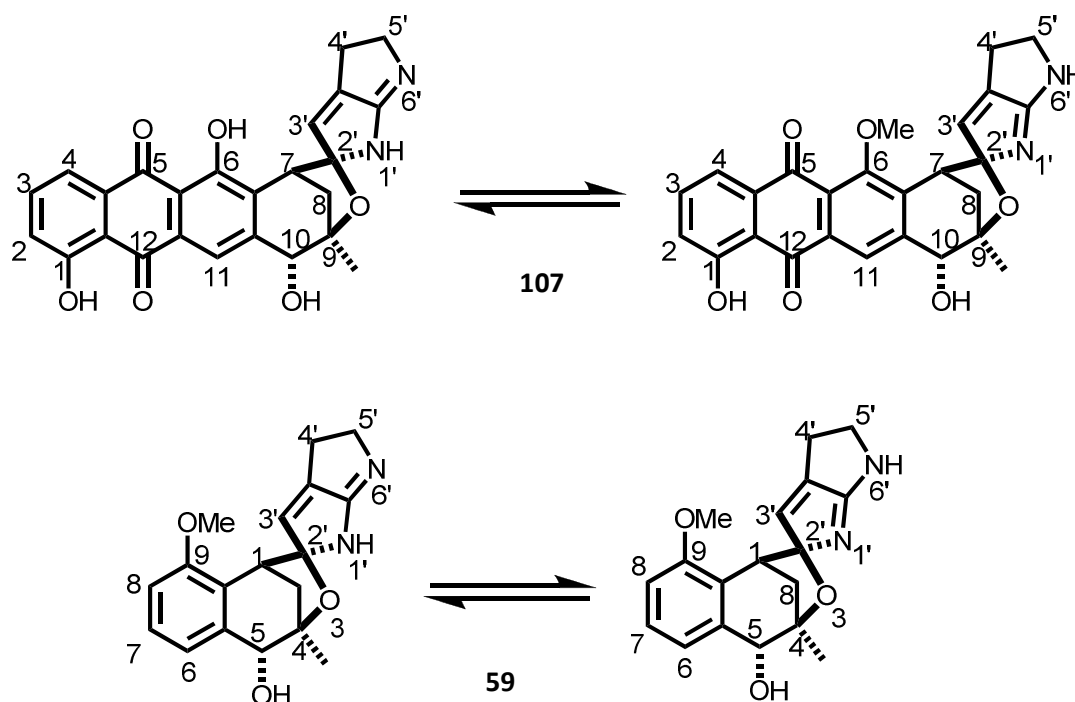


Abbildung 77: Isomerisierung der heterocyclischen Doppelbindung.

Mittels Tieftemperatur-NMR-Messungen wurde diese Isomerisierung untersucht. Wenn die Linienverbreiterung auf ein Gleichgewicht der Doppelbindungslage zurückzuführen ist, sollte mit fallender Temperatur auch am Modellsystem eine Linienverbreiterung auftreten, da die Doppelbindung langsamer equilibriert. Wenn es möglich ist die Probe weit genug abzukühlen, sollte zumindest für den Heterocyclus ein zweiter Signal-Satz erscheinen, da beide Doppelbindungsgeometrien eingefroren sein sollten. Referenzen für die Möglichkeit diese Isomere getrennt zu betrachten zeigten die Studien an offenen Amidinen.^[76]

Da sich das Aglykon **107** leider nur in DMSO in ausreichender Menge löst, konnte hieran keine aussagekräftige Studie durchgeführt werden. Allerdings zeigte Modellsystem **59** bereits bei Raumtemperatur leichte Linienverbreiterungen im ^{13}C -NMR-Spektrum. Daher wurde das Modellsystem **59** im Neutralen (pH 7-gepuffert) bei tiefen Temperaturen untersucht.

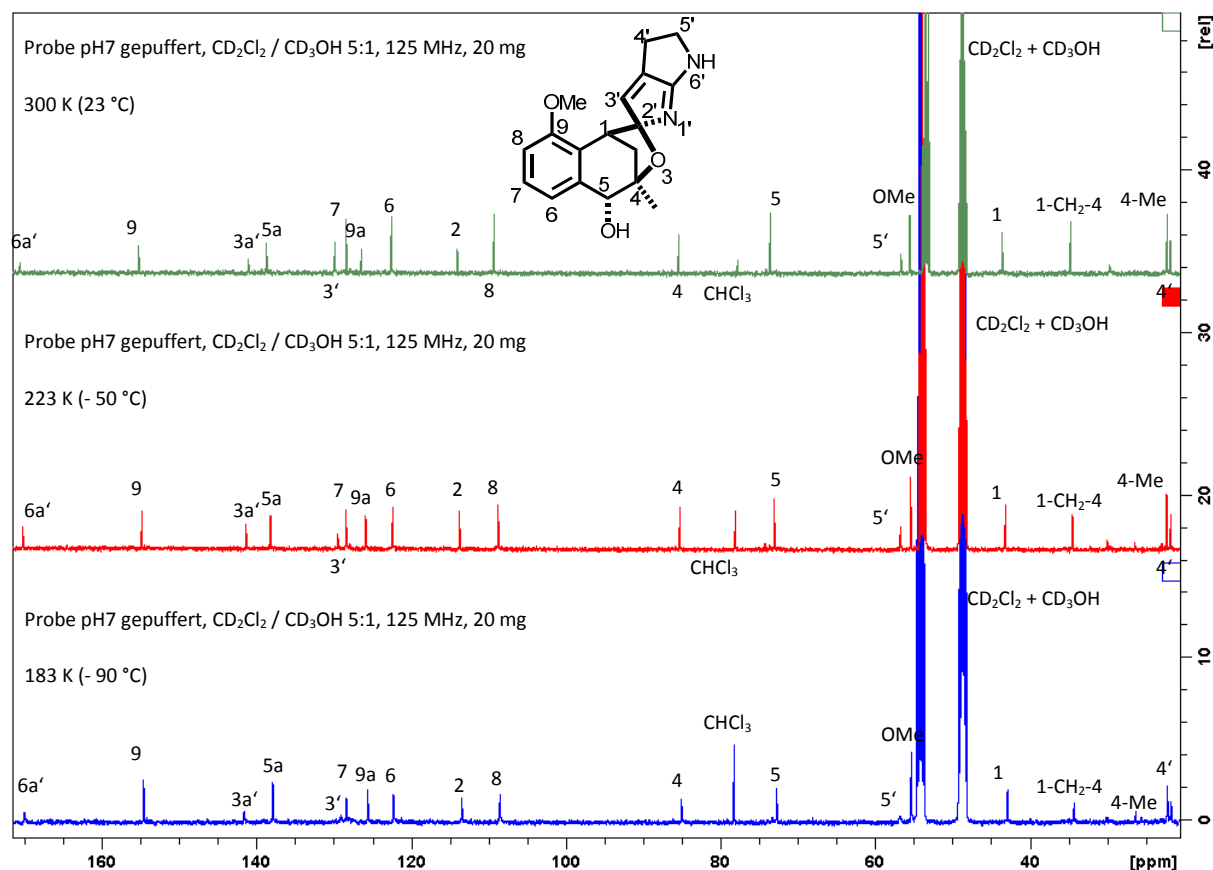


Abbildung 78: Vollspektren von Modellsystem **59** bei verschiedenen Temperaturen.

Oben (Abb. 78) abgebildet sind die aufgenommenen Spektren in $\text{CD}_2\text{Cl}_2 / \text{CD}_3\text{OH}$ 5:1. Das Modellsystem **59** besitzt eine deutlich bessere Löslichkeit in Chloroform und Aceton, neigt bei tiefen Temperaturen allerdings zum Ausfallen aus der Lösung. Mit dem Lösungsmittelgemisch war es möglich auch bei -90 °C ^{13}C -NMR-Daten zu erhalten. Es ist klar erkenntlich wie die Signale für C3', C3a', C4' und C5' in ihrer Intensität verlieren. Leider war es nicht möglich tiefer als -90 °C zu messen, da die Probe bei -100 °C inhomogen wurde und eine sehr starke Verbreiterung aller Signale auftrat.

Nachfolgend sind aus obig abgebildetem Spektrum wichtige Ausschnitte vergrößert dargestellt.

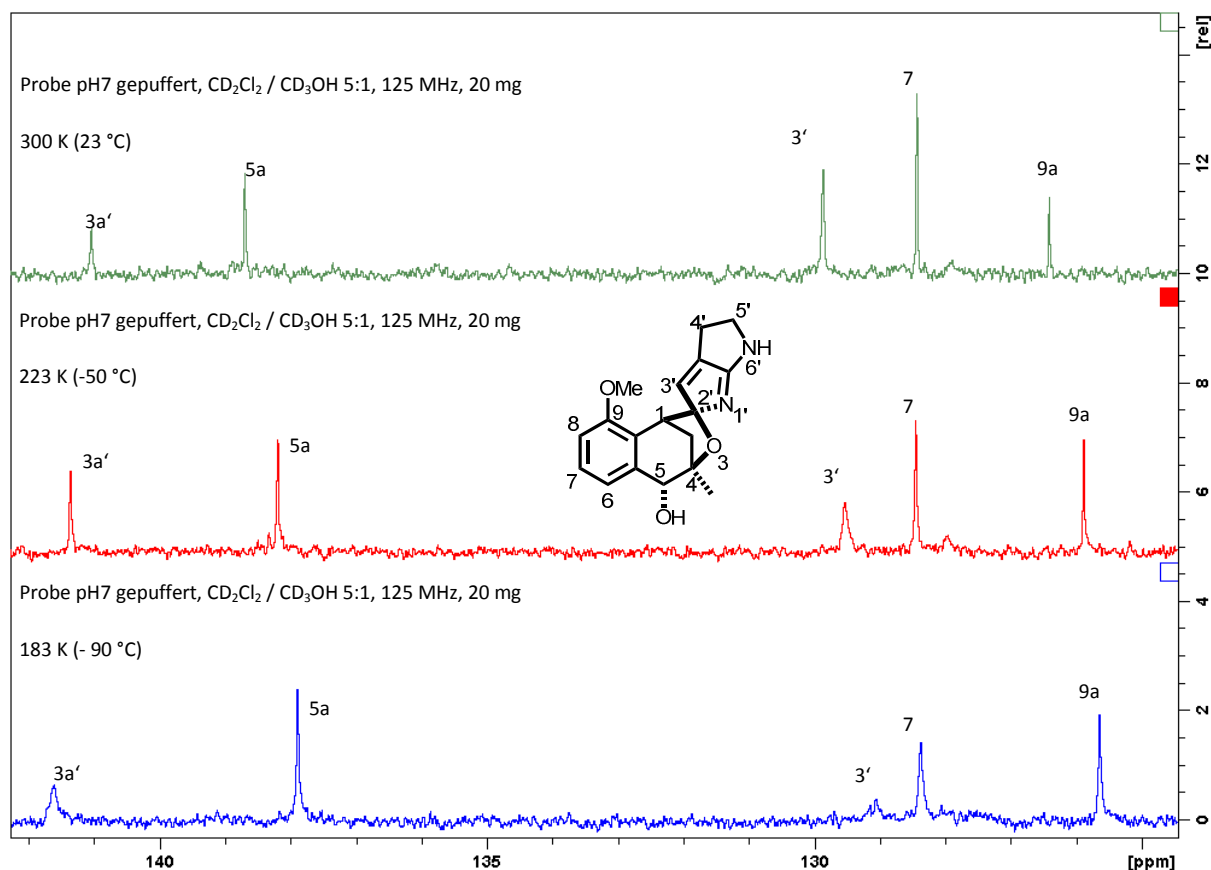


Abbildung 79: Ausschnitt der Spektren aus Abb. 78 zum Vergleich der Linienverbreiterung.

Wie deutlich zu erkennen ist, tritt bei tiefen Temperaturen eine starke Linienverbreiterung auf. Leider konnte der Koaleszenzpunkt nicht vollständig erreicht werden. Es ist jedoch auffällig, dass die Verbreiterung nur bei den heterocyclischen Kohlenstoffen auftritt. Hierbei sind C3a' und C3' am stärksten betroffen. Dies ist in Übereinstimmung mit den gefundenen Daten für offene Amidine.

Die erhaltenen Daten legen den Schluss nahe, dass das dynamische Gleichgewicht der Doppelbindung im Amidin **59** bei tiefen Temperaturen verlangsamt wird und die zeitliche Auflösung in der Messung noch nicht ganz ausreicht, um einen zweiten Signalsatz aufzuzeigen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass auch beim Aglykon **107** die beobachtete Linienverbreiterung auf das dynamische Gleichgewicht der Amidin-Doppelbindung zurück zu führen ist.

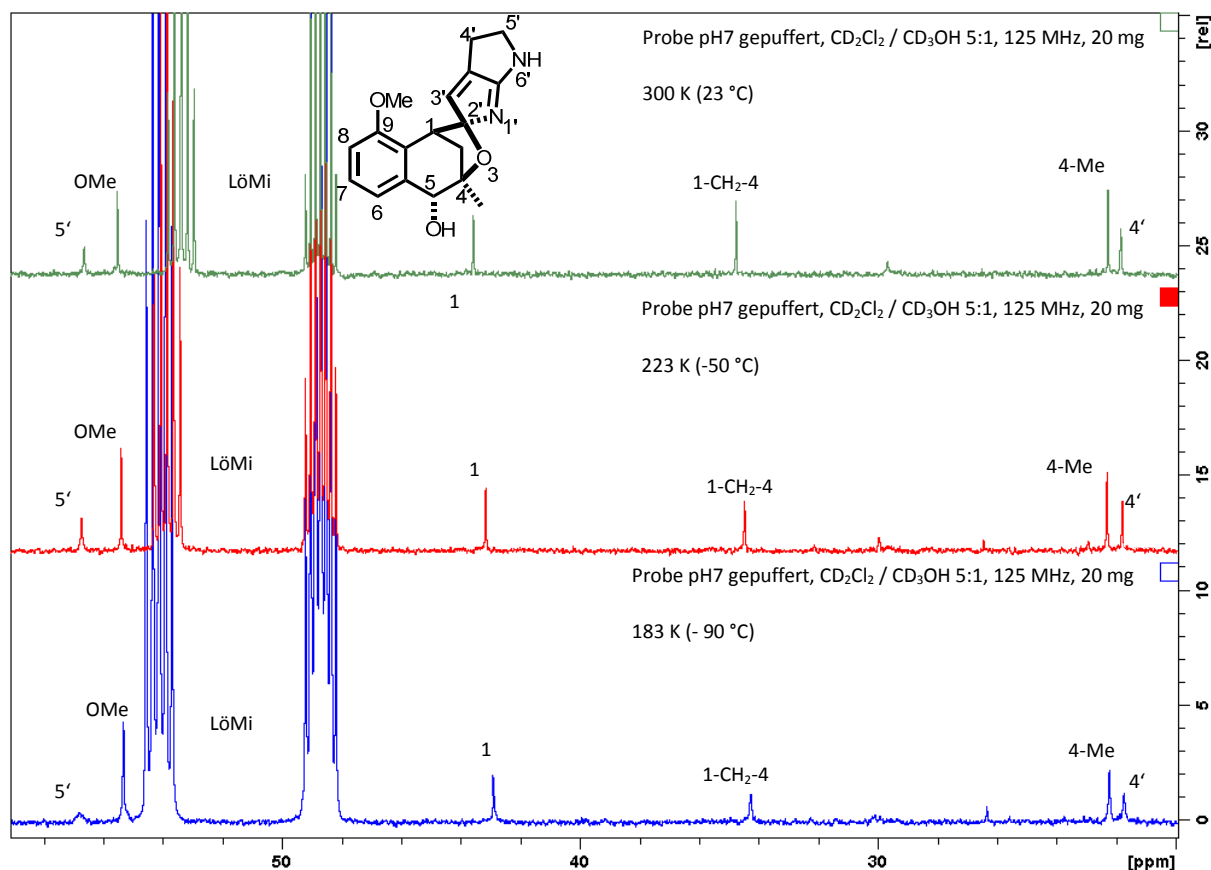


Abbildung 80: Hochfeld-Ausschnitt aus Abb. 78 zum besseren Überblick.

Wie in Abbildung 81 zu erkennen ist, sind auch für die Positionen C5' und C4' deutliche Linienverbreiterungen erkennbar. Dabei ist C5' in direkter Nachbarschaft zum Amidin-Stickstoff stärker betroffen als C4' in β -Position dazu.

C3' und C3a' stehen aufgrund der gebildeten Doppelbindung in direkter Konjugation zur Amidindoppelbindung und sind deshalb auch linienverbreitert.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass am Modellsystem **59** gezeigt werden konnte, dass der Effekt der massiven Linienverbreiterung temperaturabhängig ist. Dieser Effekt ist sehr wahrscheinlich in der Dynamik der amidinischen Doppelbindung begründet. Eine vollständige Unterdrückung dieser Dynamik konnte leider auch bei -90 °C durch die schlechte Löslichkeit nicht erreicht werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass der gleiche Effekt, der an Modellsystem **59** beobachtet werden konnte, auch am Aglykon **107** auftreten sollte. Leider kann dies aufgrund schlechter Löslichkeiten und begrenzter Mengen an Material nicht weiter untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war die Synthese des Isochinocyclin Aglykons **107**. Basierend auf den Kenntnissen, welche durch Bearbeitung am Modellsystem **59** erlangt werden konnten, konnte dieses Ziel erreicht werden.

Aufgrund der synthetischen Komplexität des Moleküls wurde ein modularer Aufbau der Grundstruktur etabliert. Zunächst wird das Schlüssellacton **23** hergestellt, um daran die finalen Schritte zum Aufbau der Heterocyclen durchzuführen.

Um das Lacton zu erreichen wurde ausgehend von Acrolein **120** in 4 Stufen mit einer Ausbeute von 65% das Dien **42** hergestellt. Das dazugehörige Dienophil **126** war aus 2-Buten-1,4-ol **125** in 3 Stufen mit 96% Ausbeute erreichbar. Die *Diels-Alder* Reaktion mit anschließender säurekatalysierten Aldolkondensation führte zu Enon **128**, welches in sehr guten Ausbeuten in den Silylether **45** überführt werden konnte.

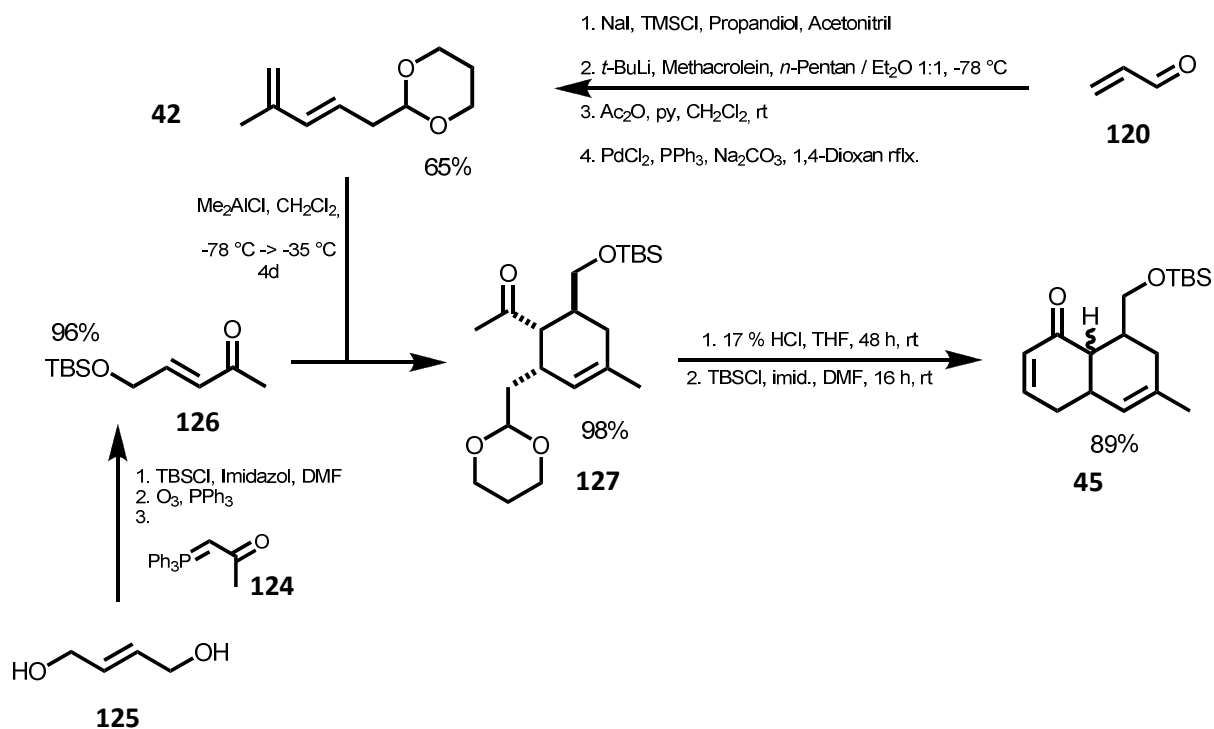


Abbildung 81: Synthese des bicyclischen Enons **45**.

Umsatz mit dem aus *m*-Anissäure **113** in 4 Stufen darstellbaren Cyanofuranon **37** in einer *Hauser-Anellierung* lieferte nach viel Optimierungsarbeit in reproduzierbaren guten Ausbeuten den Tetracyclus **130**. Da es sich bei der *Hauser-Anellierung* um einen der Schlüsselschritte bzgl. des Gerüstbaus der Chinocycline handelte, wurde hier sehr viel Zeit und Material für Optimierung und Upscaling eingesetzt, sowie der Einsatz und die Variation mehrerer Schutzgruppen und Parameter untersucht.

Nach Variation der eingesetzten Basen, Lösungsmittel, Temperaturen, Additive und Äquivalente der Reaktionspartner konnten unten abgebildete Parameter als das Optimum erzielt werden.

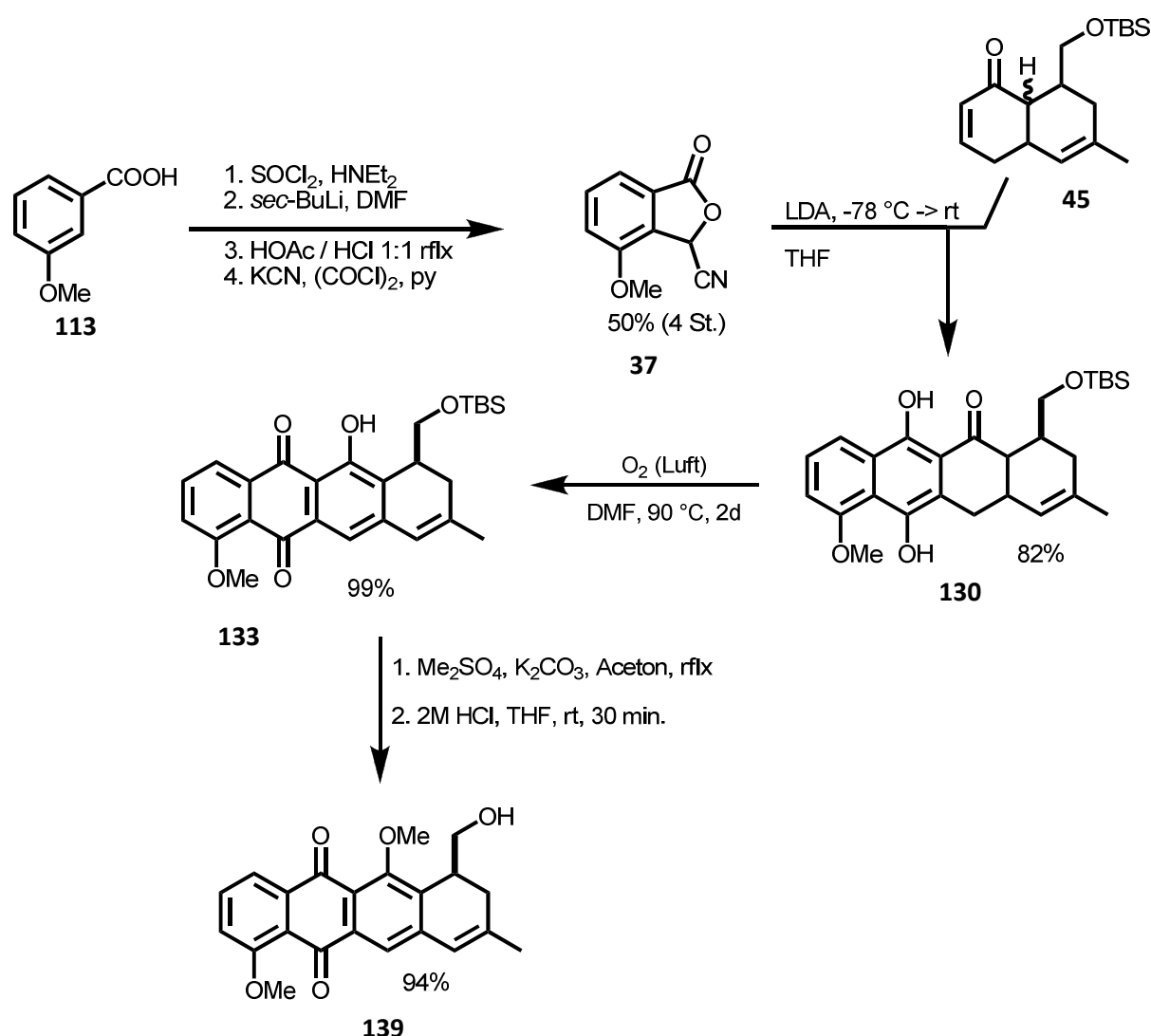


Abbildung 82: Hauser-Anellierung mit Folgechemie.

Mit dem Tetracyclus **130** an der Hand wurde nach Oxidation zum Anthrachinon **133** mit Luft und Methylierung der Methoxyether **135** erreicht. Nach saurer Abspaltung des TBS-Ethers wurde Alkohol **139** in 93% Ausbeute ausgehend vom *Hauser*-Produkt **130** generiert.

Eine zweistufige Oxidation via *Dess-Martin*-Oxidation mit folgender *Pinnick*-Oxidation lieferte in guten Ausbeuten die Säure **36**. Diese konnte einer Iod-Lactonisierung unterzogen werden, so dass das dabei entstehende benzyliche Iodid im basischen mit Methanol in das Epoxid **51** überführt werden konnte. Saure Öffnung des Epoxides mit anschließender phasentransfer-katalysierten-Reduktion des Anthrachinons lieferte Lacton **151** welches mit TBSOTf in seine geschützte Form **144** überführt werden konnte. Bei dem Versuch einer Reduktion von Lacton **145** kam es zu einer reduktiven Eliminierung zu einem Tetracen-5,12-dion **150**.

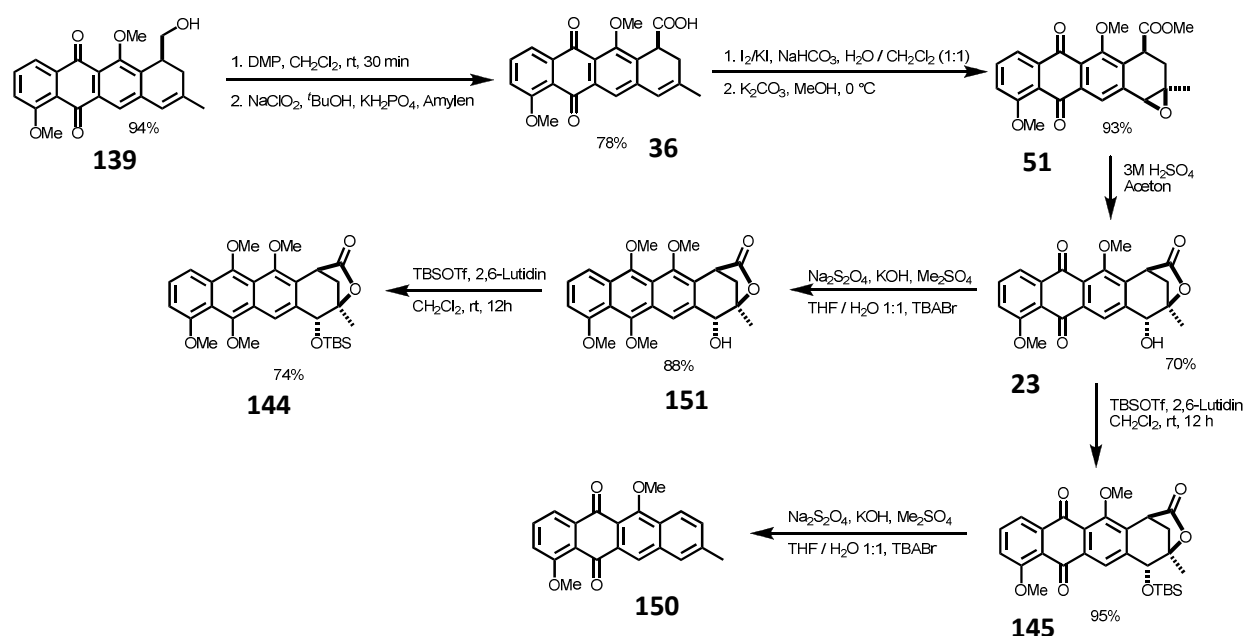


Abbildung 83: Fertigstellung des Lactons **144**.

Mit dem Lacton **144** an der Hand wurde zunächst versucht das Pyrrolopyrrol **164** über eine Alkenyl-Lithium-Route aufzubauen. Hierzu wurde in 4 Stufen der aktivierte Stannyl-iminoether **74** erzeugt, der mit Methyllithium in das Lithium-Nukleophil **XV** überführt werden konnte.

Dieses wurde auf das Lacton **144** addiert, sodass Halbacetal **XVI** entstand, welches mit Orthoameisensäuremethylester in das gemische Acetal **152** überführt werden konnte. Leider schlugen die folgenden Versuche fehl aus dem Iminoether **152** das Amidin **153** zu erzeugen.

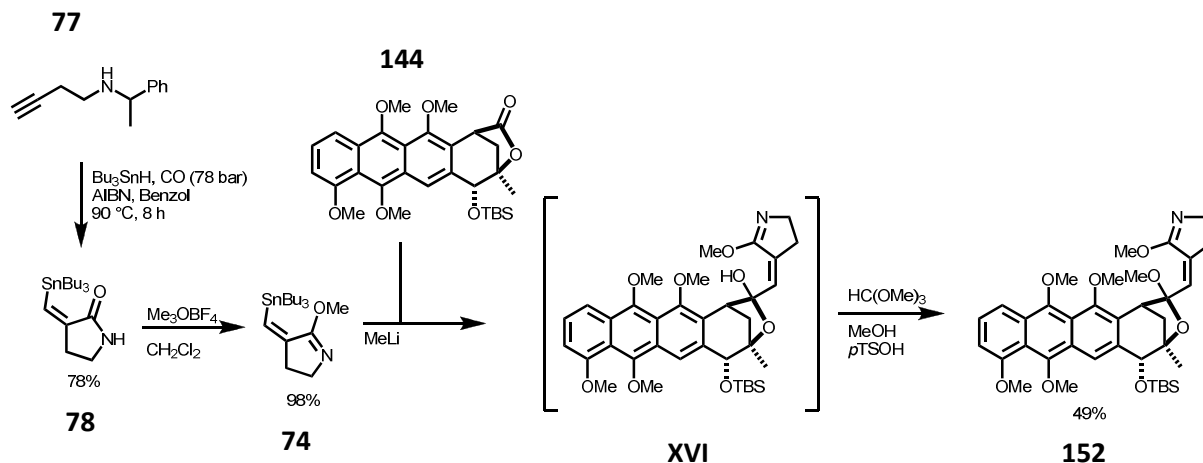


Abbildung 84: Reaktion des Iminoethers **74** mit dem Lacton **144**.

Die alternative Route über eine Addition eines Alkinols an das Lacton konnte glücklicherweise realisiert werden. Hierbei wurde der Silylether **154** an das Lacton **144** zum Alkinon **155** addiert. Der Einsatz von Butinol **73** schlug fehl. Das erhaltene Alkinon lag in einem 1:1 Gleichgewicht mit dem entsprechenden Halbacetal **155a** vor. Eine chromatographische Trennung war nicht möglich. Erfreulicherweise konnte die erhaltene Mischung in einer Nickel-katalysierten 1,4-Addition eines Nitrils zum Imidat **156** eingesetzt werden.

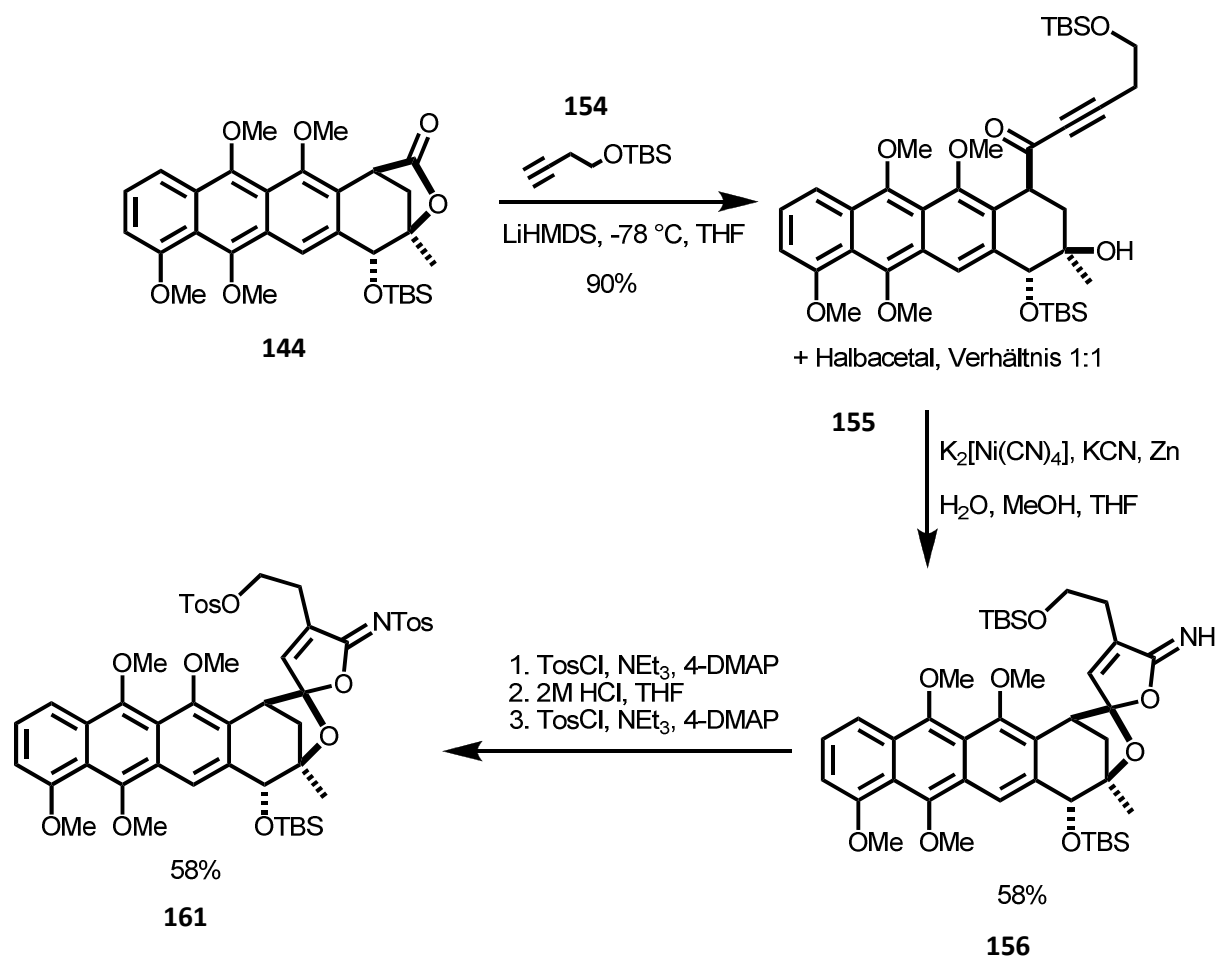
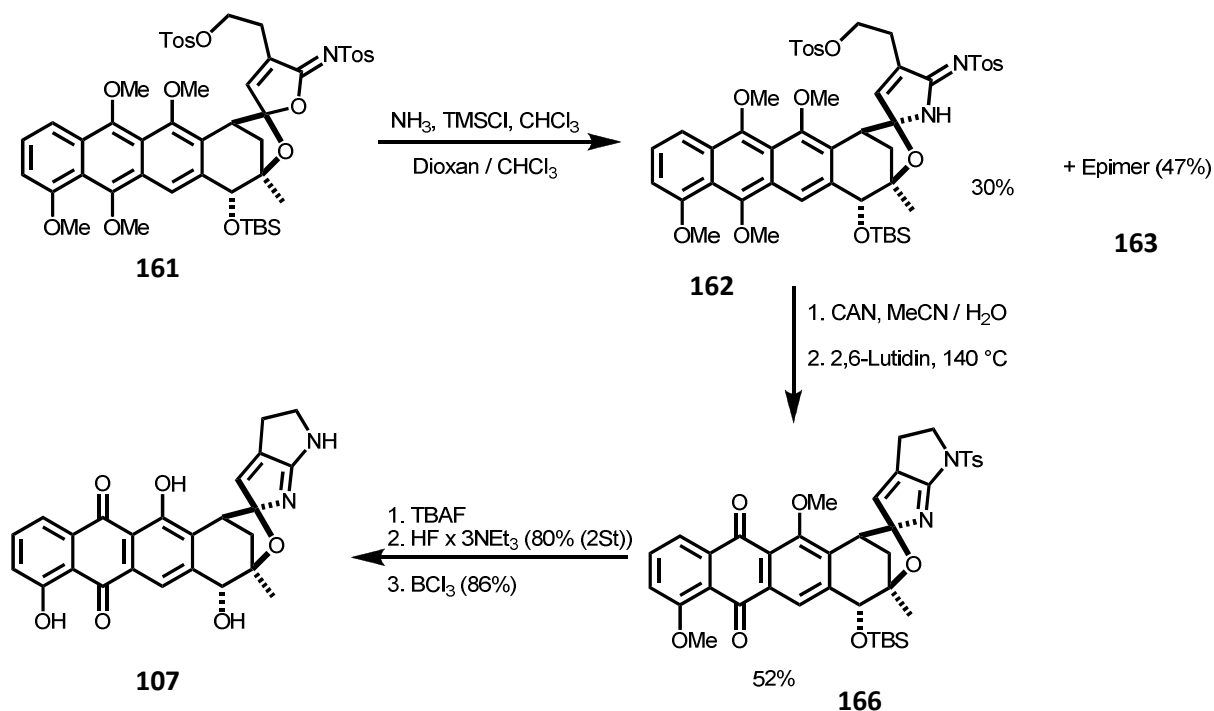


Abbildung 85: Bildung des Imidates 156 und Folgechemie zum Ditosylat 161.

Das erhaltene Imidat **156** wurde tosyliert (**156** \rightarrow **159**) und anschließend der Silylether gespalten. Der erhaltene Alkohol **160** wurde ebenfalls in das Tosylat **161** überführt. Eine inverse Reaktionsführung führte zur Isomerisierung des Imidates **156** zum Lactam **157**.

Das doppelt tosylierte Imidat **161** konnte durch den Einsatz von Ammoniak in 1,4-Dioxan unter Epimerisierung des Spirozentroids an C2 in die Amidine **162** und **163** überführt werden. Diese waren chromatographisch trennbar. Die Konfiguration des Spirozentroids des Epimers, welches der Iso-Chinocyclin-Form **162** entspricht, wurde mit CAN in seine anthrachinoide Form **165** oxidiert, sodass anschließend ein thermischer Ringschluss in 2,6-Lutidin zum gewünschten Pyrrolopyrrol **166** führte. Versuche einer Cyclisierung ohne vorherige CAN-Oxidation führten zu keinem verwertbaren Ergebnis.

Abbildung 86: Ringschluss zum Pyrrolopyrrol **166** und Endgame zum finalen Aglykon **107**.

Das vollständig geschützte Pyrrolopyrrol **166** wurde sequenziell entschützt. Zunächst wurde der Silylether mit TBAF entfernt (**166** \rightarrow **167**), und anschließend das Tosylat mit HF gespalten (**167** \rightarrow **168**). Die finale Entschützung der Methoxyfunktionen in deren freie Hydroxyfunktionen durch BCl_3 lieferte das gewünschte Aglykon **107**.

Ausgehend vom bereits von *T. Frassetto* bekannten Lacton **23** konnte das Aglykon **107** in 13 linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 2.12% dargestellt werden.

In Kombination mit der obig vorgestellten optimierten Synthese des Lactons **23** wurde Isochinocyclinon **107** in der längsten linearen Sequenz von 29 Stufen in 0.68% erhalten.

Vergleichende NMR-Studien am bereits etablierten Modellsystem **59** zeigten einen Einfluss des pH-Wertes auf die Verschiebungen des Heterocyclus' im ^1H -NMR und ^{13}C -NMR. Weiterhin wurden ^{13}C -NMR-Tieftemperaturmessungen am Modell **59** durchgeführt, um die beobachtete Linienverbreiterung beim Aglykon **107** zu untersuchen. Eine gefundene Temperaturabhängigkeit für die Linienbreite der ^{13}C -Signale am Modellsystem **59** lieferte erste Hinweise auf ein mögliches Gleichgewicht zwischen den Resonanzstrukturen der Doppelbindung im Heterocyclus von Aglykon **107**.

Summary

The objective of this thesis was the synthesis of isoquinocycline aglycone **107** based on the achievements made in synthesis of model system **59**.

Key intermediate was the pentacyclic lactone **23** which was established in several steps, followed by an introduction of the pyrrolo-pyrrol-heterocycle.

Starting point for the synthesis of lactone **23** was acrolein **120** which was converted in 4 steps into diene **42**. The corresponding dienophile **126** for a *Diels-Alder* reaction was available from diol **125** in 3 steps. The following *Diels-Alder* reaction and acid catalysed aldol-condensation gave enone **128** which was converted into silylether **45** in good yields.

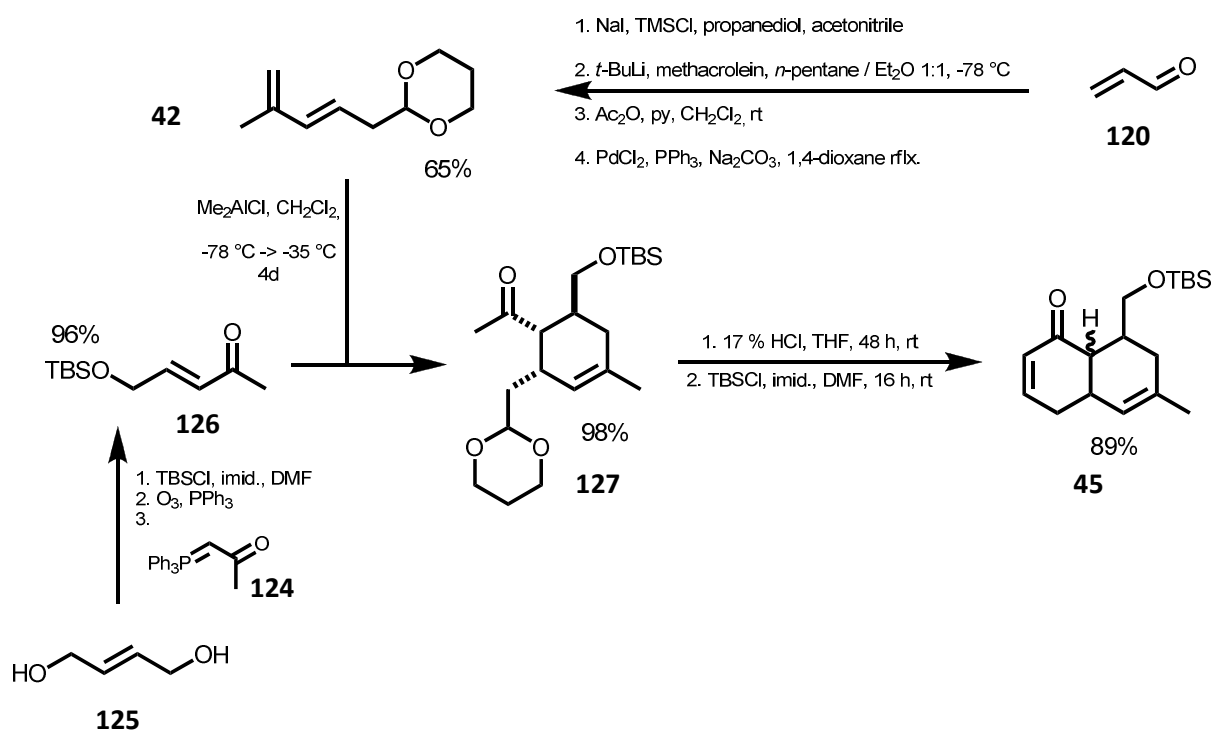


Figure 1: synthesis of enone **45**.

For the following *Hauser-annulation* it was necessary to synthesize the cyanolactone **37**. Therefore *m*-anisic acid **113** was converted into furanone **37** in 4 steps. After heavy optimization it was possible to obtain the desired *Hauser-annulation* product **130** in respectable, reproducible yields.

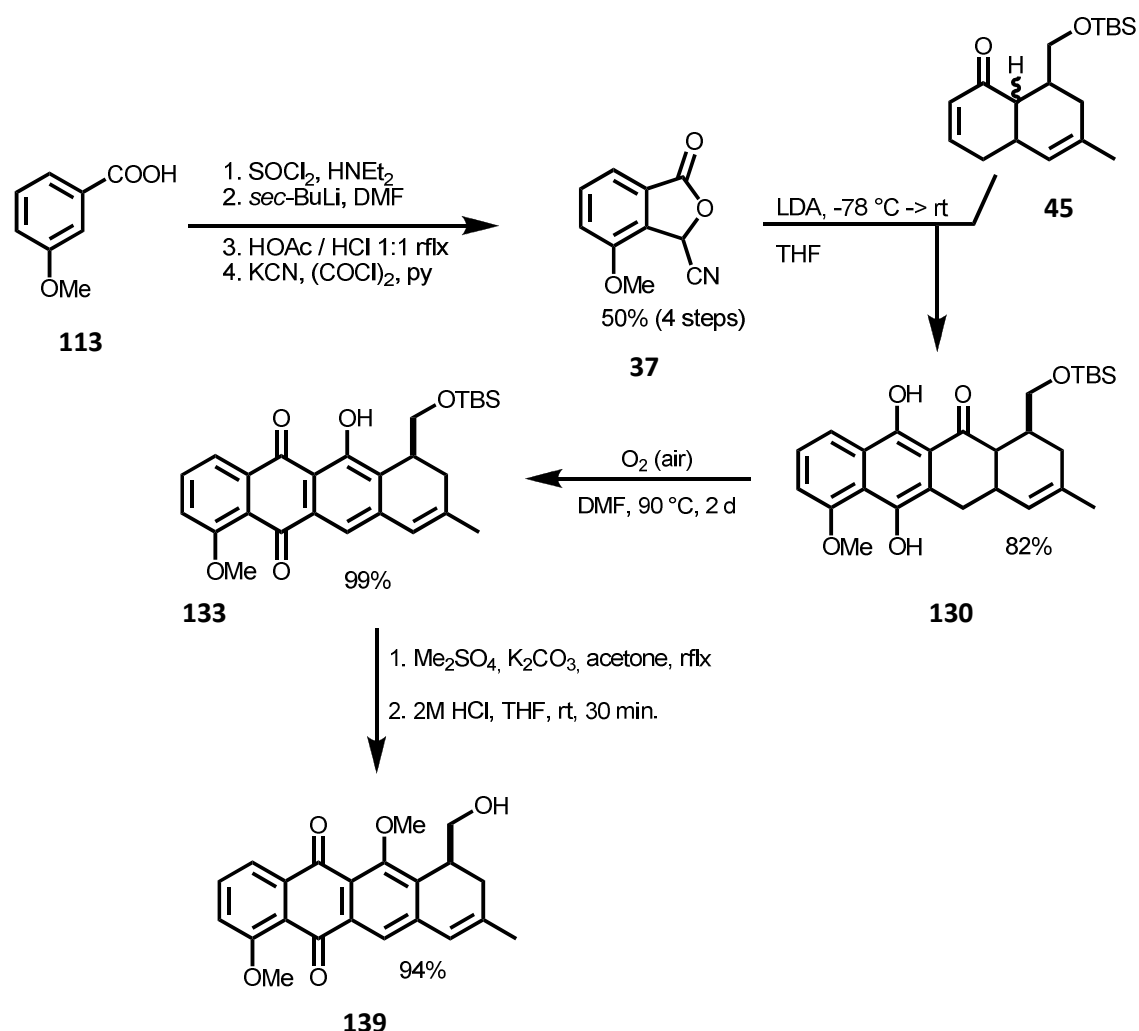


Figure 2: *Hauser-annulation* and following steps to alcohol **139**.

The *Hauser-annulation* product **130** was oxidized by exposure to air followed by a methylation of the phenolic hydroxyl-function to obtain methoxyether **135**. The primary silylether **135** was cleaved and the resulting alcohol **139** was oxidized with *Dess-Martin* reagent to an aldehyde, followed by oxidation with NaClO_2 to obtain carboxylic acid **36**.

Acid **36** was converted into the epoxide **51** via iodo-lactonization followed by transesterification with methanol. The epoxide **51** was opened in acidic aqueous acetone to generate the desired lactone **23**. Lactone **23** was reduced to tetramethoxyanthracene **151** which was converted to reduced silylether **144**. The attempt to reduce lactone **145** under the same conditions resulted in the creation of tetracene-5,12-dione **150**.

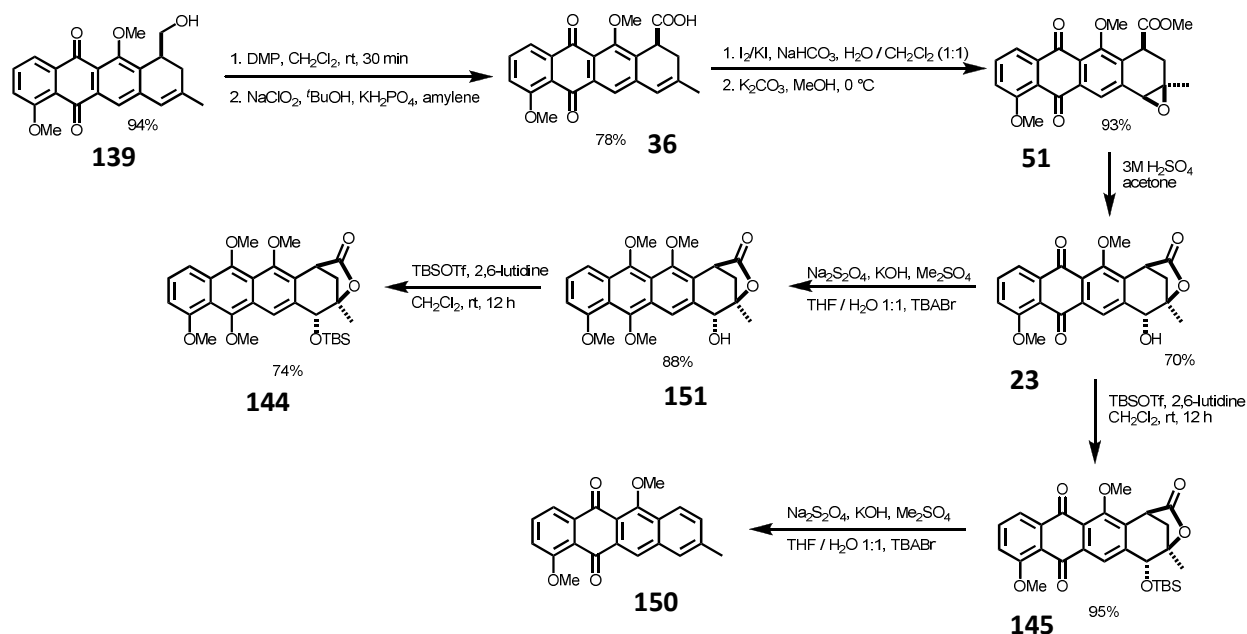


Figure 3: creation of lactone **144**.

The first attempt to establish the pyrrolo-pyrrol substructure was the addition of a lithium alkenyl. This alkenyl was synthesized from amine **77** in 4 steps. The advantage would be the E-ring already in place and finally closing the F ring.

The stannyl iminoether **74** was converted into a lithium-alkenyl with methyl-lithium and was then added to lactone **144** to obtain addition product **XVI** which was converted into ketal **152**. All attempts to generate an amidine functionality from the iminoether **152** failed. Therefore this route was dismissed.

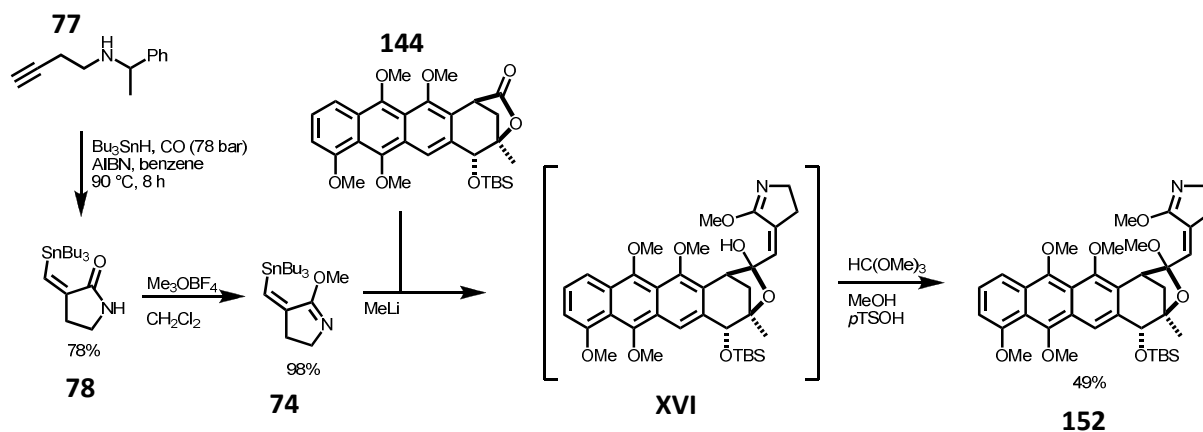


Figure 4: reaction of iminoether **74** with lactone **144** to create ketal **152**

The second attempt to create the desired pyrrolo-pyrrol substructure was the addition of an alkyne and sequentially introducing nitrogen and finally closing the E-ring while the F-ring is already in place. Therefore the silylether **154** was added to the lactone **144** to obtain the addition product **155** in a 1:1 mixture of hemi acetal and alkynone.

Luckily both epimers could be converted into imidate **156** by using $[\text{Ni}^0(\text{CN})_4]^{2-}$. Imidate **156** was converted into ditosylate by first tosylating the imidato-nitrogen and then changing the TBS-ether into a tosylate **161**.

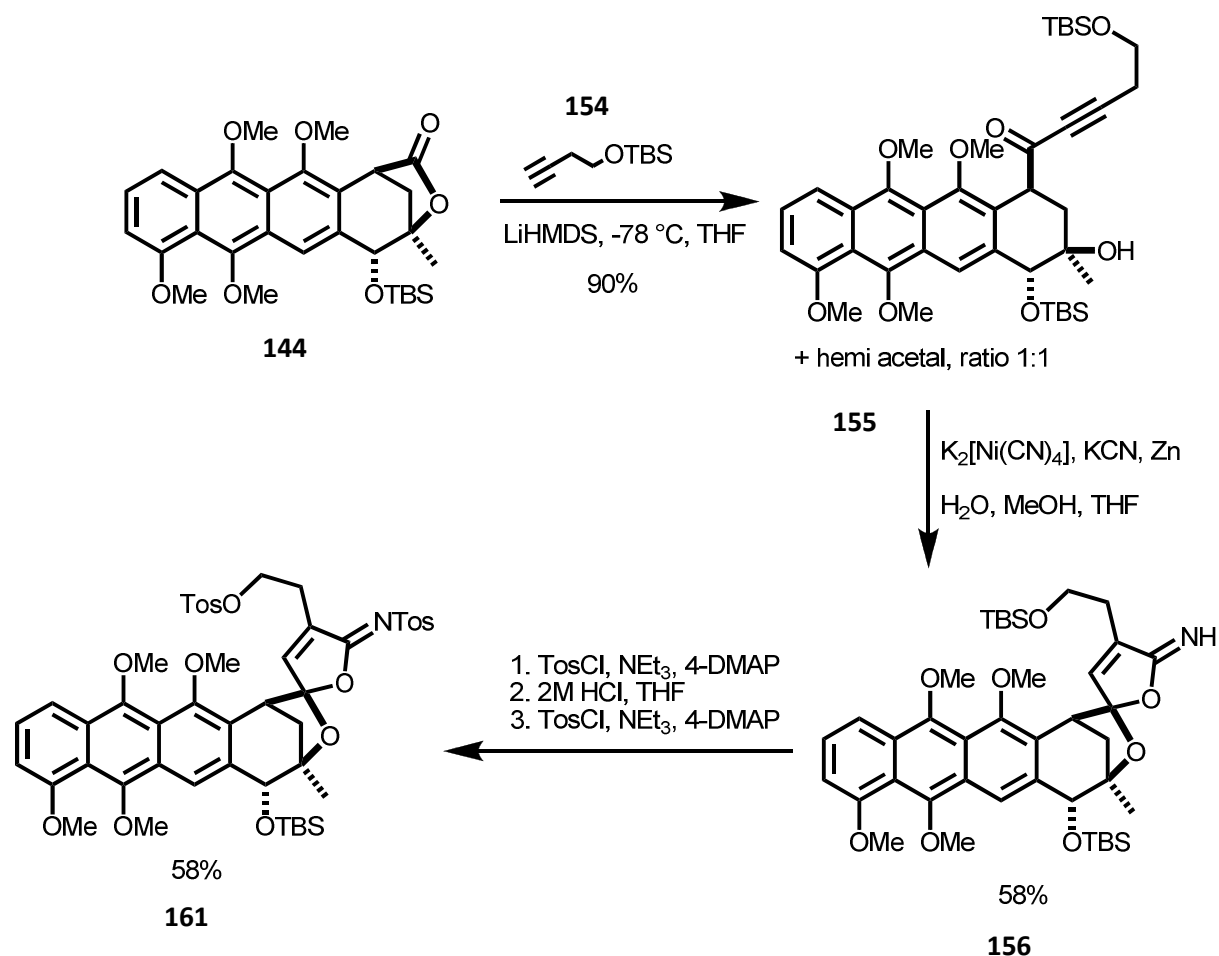


Figure 5: Generation of imidate **156** and conversion into ditosylate **161**.

Ditosylate **161** was treated with ammonia to generate amidine **162** / **163**. In this step the *spiro*-center equilibrates and from imidate **161**, two amidine **162** and **163** were obtained. Both isomers were separable. Isoquinocycline amidine **162** was oxidized with CAN into its anthracycline form and was finally thermally closed in 2,6-lutidine to obtain pyrrolo-pyrrol **166**.

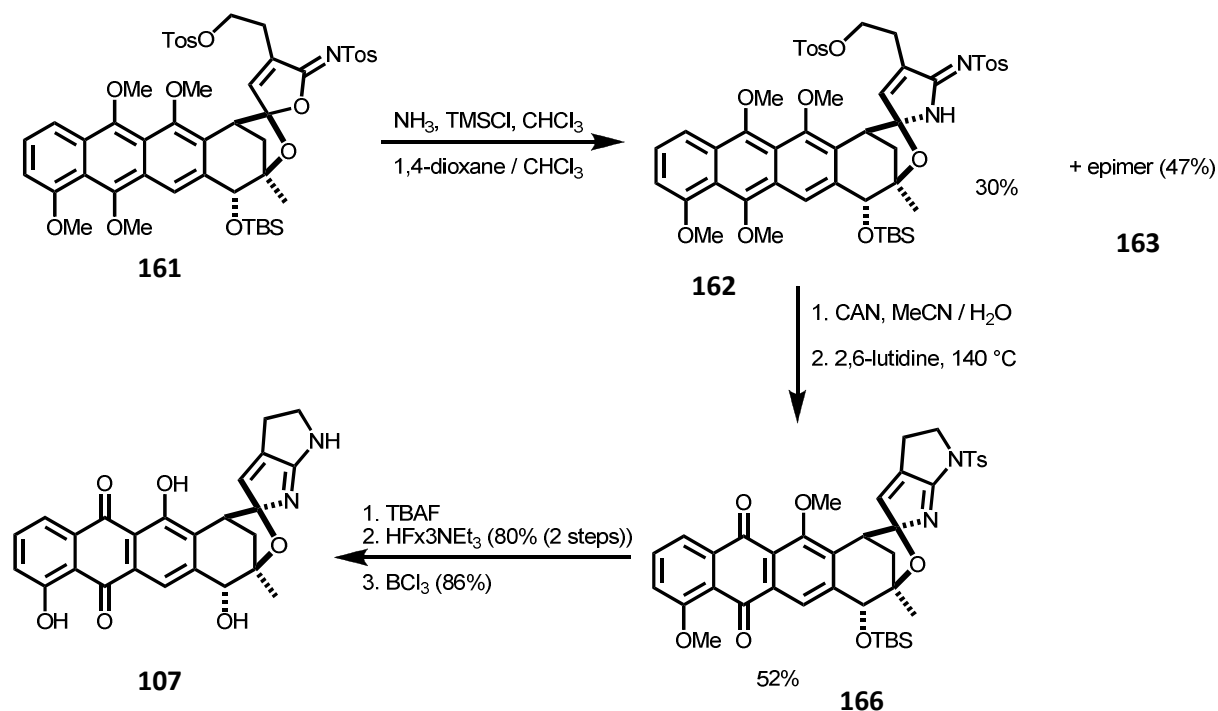


Figure 6: ring-closure to pyrrolo-pyrrole **166** and cleavage of all protection groups to obtain aglycone **107**.

The desired isoquinocycline aglycone **107** was obtained by cleaving the TBS-ether with TBAF, the *N*-tosylate with HF in triethylamine and the methoxy-protection groups with BCl_3 .

Based on the known lactone **23** the isoquinocycline aglycone **107** was synthesized in 13 linear steps with an overall yield of 2.12%.

In combination with the presented optimized synthesis of lactone **23** it was possible to synthesize isoquinocycline aglycone **107** in 29 linear steps in 0.68 % yield.

6. Experimenteller Teil

6.1. Material und Methoden

6.1.1. Allgemeine Bedingungen

Alle Reaktionen mit hydrolyse- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Es wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*Pfeiffer Vacuum DUO 5*, Enddruck etwa 10^{-3} mbar) verwendet. Spritzen und Kanülen wurden vor Verwendung mit Argon gespült. Alle Substanzen wurden bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert.

6.1.2. Lösungsmittel & Reagenzien

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer von höhersiedenden Verunreinigungen abdestilliert. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet.

Acrolein und **Methacrolein** wurden im Hochvakuum durch Umkondensation vom Stabilisator befreit.

Dichlormethan: Erhitzen unter Rückfluss mit Calciumhydrid und anschließende Destillation.

Diethylether: Vortrocknen über Kaliumhydroxid. Erhitzen unter Rückfluss mit Solvona® und anschließende Destillation.

N,N-Dimethylformamid wurde in HPLC-grade Qualität gekauft und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

[1,4]-Dioxan: Erhitzen unter Rückfluss mit Natrium und anschließende Destillation.

Eisessig wurde in p.a. Qualität der Firma Merck gekauft und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ethanol: Erhitzen unter Rückfluss mit Magnesiumspänen (5 g/L) und anschließende Destillation.

Methanol: Erhitzen unter Rückfluss mit Magnesiumspänen (5 g/L) und anschließende Destillation.

2,6-Lutidin wurde "purified by redestillation, 99%" von der Firma Sigma Aldrich gekauft und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ozonolysen wurden an einem OZ 503 Ozon-Generator der Firma Fischer durchgeführt. Der eingesetzte Sauerstoff (100 L/h) wurde über Phosphorpentoxid getrocknet.

Pyridin wurde in "extra dry" Qualität der Firma Acros gekauft und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Tetrahydrofuran: Vortrocknen über Kaliumhydroxid. Erhitzen unter Rückfluss mit Natrium und anschließende Destillation. Verwendung von Benzophenon als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator.

Triethylamin: Erhitzen unter Rückfluss mit Calciumhydrid und anschließende Destillation.

Wasser wurde nach der Einfrieren / Auftauen-Methode entgast. In einem Schlenk-Kolben wurde das Wasser unter Vakuum eingefroren, nach einigen Minuten die Verbindung zur Vakuumpumpe unterbrochen und das Eis wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Diese Prozedur wurde zweimal wiederholt.

6.1.3. Chromatographie

Für die Reaktionskontrolle via Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas mit Fluoreszenzindikator F254 der Firma Merck verwendet. Die erhaltenen Chromatogramme wurden durch Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und durch Anfärben mit den folgenden Lösungen ausgewertet:

Kaliumpermanganat-Tauchlösung: 3.00 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Natriumhydrogencarbonat, 5 mL 5%ige Natriumhydroxidlösung, 240 mL Wasser.

Cer(IV)-sulfat/Molybdophosphorsäure-Tauchlösung: 400 mg Cer(IV)sulfat, 10.0 g Ammoniummolybdat-Hexahydrat, 10 mL konzentrierte Schwefelsäure, 90 mL Wasser.

Präparative Flashchromatographie wurde an Kieselgel 60 der Firma Merck (Korngröße 40-63 μm , 230-400 mesh) unter Überdruck durchgeführt. Kieselgelmenge, Säulengröße und Fraktionsgröße wurden in Anlehnung an die Empfehlung von Still^[77] gewählt.

6.1.4. Physikalische Daten

Kernresonanzspektroskopie: NMR-Spektren wurden an ARX 300, AV 300, DRX 400, DRX 500, DRX 600 Spektrometern der Firma Bruker Physics, sofern nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur gemessen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben, zur Kalibrierung der ^1H -NMR-Spektren wurde das Restprotonensignal des zur Messung eingesetzten deuterierten Lösungsmittels verwendet (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm, DMSO-d_6 : $\delta = 2.50$ ppm). ^{13}C -NMR-Spektren wurden breitbandentkoppelt aufgenommen und auf das Lösungsmittel kalibriert (CDCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm, DMSO-d_6 : $\delta = 39.5$ ppm). Eine Zuordnung der Signale erfolgte mittels 2D-NMR-Spektroskopie (COSY, NOESY, HMQC, HMBC). Das für die NMR-Messungen verwendete CDCl_3 wurde über basischem Aluminiumoxid filtriert, um Spuren von DCl zu entfernen.

Infrarotspektroskopie: Infrarotspektren wurden mit einem ALPHA FT-IR-Spektrometer (Platinum ATR) der Firma Bruker Physics aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Intensität der Banden wird durch die folgenden Abkürzungen beschrieben: breit (br), stark (s), mittel (m) und schwach (w).

Massenspektrometrie: Massenspektren wurden durch die Routineanalytik des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg aufgenommen. Die Messungen erfolgten mit einem LTQ-FT (HR-ESI) der Firma Thermo Fischer Scientific, einem QStar Pulsar i (HR-ESI) der Firma Applied Biosystems, sowie einem CH7 (EI), TSQ7000 (EI und ESI) und MAT95 (HR-ESI und HR-EI) der Firma Finnigan. Die Ionenmassen m/z werden in u angegeben, bei EI-Messungen betrug die Ionisierungsenergie 70 eV.

Schmelzpunkte: Schmelzpunkte wurden mit einem Stuart SMP10 Heizmikroskop in einer einseitig offenen Kapillare bestimmt und nicht korrigiert.

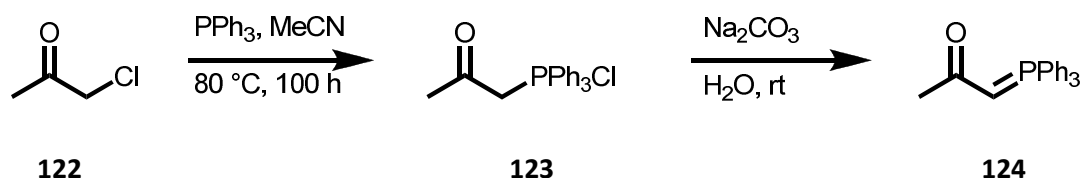
Molmassen/Dichten: Die Angabe der Molmasse erfolgt in $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, Dichten ρ sind in der Einheit $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ angegeben.

Sprache: Um eine spätere Publikation bislang unveröffentlichter Ergebnisse in den gängigen englischsprachigen Fachzeitschriften zu erleichtern, wurden die Versuchsbeschreibungen nach Absprache mit dem Promotionsausschuss in englischer Sprache verfasst.

6.2. Versuchsbeschreibungen

6.2.1. Darstellung der Enone 38 und 45

1-(Triphenylphosphoranylidene)-2-propanone **124**^[65]



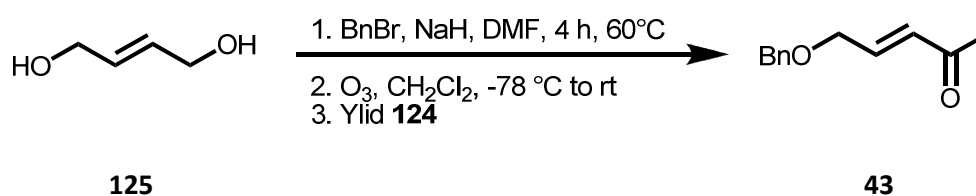
Chloroacetone 122 [92.52; $\rho = 1.15$]	128 mL	1.60 mol	1.00 eq
Triphenylphosphine [262.29]	420 g	1.60 mol	1.00 eq
$\text{Na}_2\text{CO}_3 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$ [286.01]	176 g	0.62 mol	0.40 eq
Na_2CO_3 [105.99]	250 g	1.36 mol	1.50 eq

To a suspension of triphenylphosphine (420 g, 1.6 mol) in acetonitrile (1 L) a solution of chloroacetone **122** (128 mL, 1.6 mol) in acetonitrile (200 mL) was added over 10 minutes. The reaction was stirred at 100 °C for 100 h, while the *Wittig*-salt was precipitating slowly as white solid. The solution was cooled down to 0 °C, filtered, and the solid was washed with acetonitrile (150 mL) twice, and then dissolved in water (2 L). The resulting solution was poured into a solution of K_2CO_3 (176 g) and Na_2CO_3 (200 g) in water (2 L). The precipitated solid was filtered, washed with water (150 mL), and dissolved in dichloromethane (1.5 L). The layers were separated. The organic layer was washed with brine (200 mL) and was dried over MgSO_4 . After removing the solvent in vacuum, 488.2 g of ylidene **124** (1.53 mol, 96%) were obtained as off-white solid.

TLC: R_f (SiO_2) = 0.45 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.09 (d, J = 1.9 Hz, 3H, CH_3), 3.69 (d, J = 26.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{PPh}_3$), 7.38 – 7.48 (m, 6H, H_{Ph}), 7.48 – 7.56 (m, 3H, H_{Ph}), 7.59 – 7.71 (m, 6H, H_{Ph}).

^{13}C-NMR:	(75 MHz, CDCl_3) δ = 28.4 (d, J = 15.6 Hz, CH_3), 51.4 (d, J = 107.5 Hz, CH=PPh_3), 127.2 (d, J = 90.7 Hz, 3C, $\text{C}_{\text{Ph,q}}$), 128.7 (d, J = 12.1 Hz, 6C, C_{Ph}), 131.8 (d, J = 2.3 Hz, 3C, C_{Ph}), 133.0 (d, J = 9.8 Hz, 6C, C_{Ph}), 190.7 (d, J = 1.7 Hz, C=O).
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 3047 (w), 2989 (w), 1539 (s), 1479 (m), 1435 (m), 1386 (s), 1107 (s), 869 (m), 764 (m), 751 (m), 717 (m), 695 (s), 567 (m), 518 (m), 501 (s).
HRMS	(ESI+) $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{OP}+\text{H}]^+$ calcd.: 319.1249, found: 319.1246.

(*E*)-5-(Benzyloxy)pent-3-en-2-one **43**^[45]

2-Butene-1,4-diol 125 [88.11; ρ = 1.07]	50.0 mL	608 mmol	1.00 eq
BnBr [171.03; ρ = 1.44]	160 mL	1.34 mol	2.20 eq
NaH (60% dispersion in paraffin) [24.00]	53.6 g	1.34 mol	2.20 eq
<i>n</i> -Bu ₄ NI [369.37]	45.0 g	122 mmol	0.20 eq
Triphenylphosphine [262.29]	175 g	669 mmol	1.10 eq
Ylid 124 [318.35]	388 g	1.22 mol	2.00 eq

At 0 °C sodium hydride (53.6 g, 1.34 mol) was suspended in DMF (500 mL). After addition of 2-butene-1,4-diol (**125**) (50 mL, 608 mmol) the mixture was warmed up to ambient temperature and stirred at ambient temperature for 30 minutes. Benzyl bromide (160 mL, 1.34 mol), dissolved in 300 mL DMF, was added slowly, followed by *n*-Bu₄NI (45 g, 122 mmol). The reaction was stirred 4 h at 60 °C and at ambient temperature overnight. The reaction was stopped by adding water (1 L). The product was extracted with diethyl ether (3 x 400 mL). The combined organic layers were washed with water (200 mL) and brine (150 mL), dried over MgSO_4 , and all volatile components were removed in vacuum. The sticky orange oil was dissolved in dichloromethane (500 mL), cooled down

to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and ozone was lead in until a blue colour appeared. The blue solution was treated with triphenylphosphine (175 g, 669 mmol) and warmed up to ambient temperature over 16 h. The brown solution was treated with 1-(triphenylphosphoanylidene)-2-propanone (**124**) (388 g, 1.22 mol) and stirred additional 16 h at ambient temperature. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in *n*-pentane / diethyl ether (500 / 500 mL). The resulting solid was filtered, and washed twice with *n*-pentane / diethyl ether 1:1 (2 x 100 / 100 mL). The filtrate was purified via distillation to obtain 193 g (1.02 mol, 83% over 3 steps) of (*E*)-5-(benzyloxy)-pent-3-en-2-one (**43**) as a yellow oil.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.25$ (MTBE / *n*-hexane 1:3).

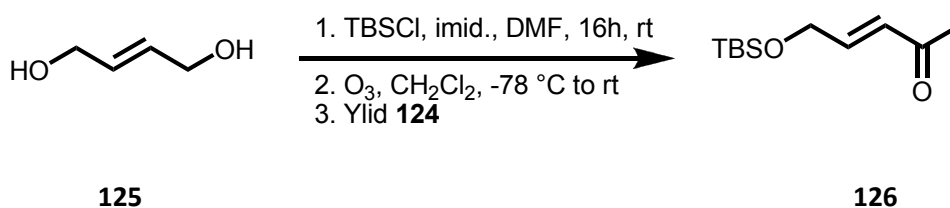
b.p.: $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0.1 mbar).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.28$ (s, 3H, 1-H), 4.21 (dd, $J = 4.5, 2.1$ Hz, 2H, 5-H), 4.58 (s, 2H, Ph- CH_2 -O), 6.34 (dt, $J = 16.2, 2.1$ Hz, 1H, 3-H), 6.80 (dt, $J = 16.1, 4.4$ Hz, 4-H), 7.30 – 7.50 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 27.2$ (C1), 68.7 (C5), 72.8 (C6), 127.6 (2C, C_{Ph}), 127.8 (C_{Ph}), 128.4 (2C, C_{Ph}), 130.2 (C3), 137.6 ($\text{C}_{\text{Ph,q}}$), 143.0 (C4), 198.0 (C2).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 402$ (w), 463 (w), 522 (w), 544 (w), 573 (w), 602 (w), 642 (w), 697 (s), 737 (s), 819 (w), 970 (m), 1026 (w), 1042 (w), 1075 (w), 1117 (s), 1174 (w), 1208 (w), 1253 (s), 1296 (w), 1358 (s), 1453 (w), 1496 (w), 1634 (m), 1675 (s), 1697 (w), 2854 (w), 3031 (w).

Analytical data is in match with literature.^[45]

(*E*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-one 126

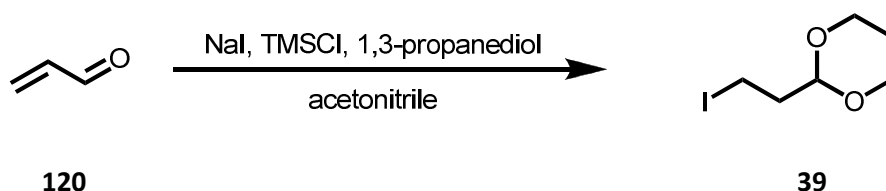
2-Butene-1,4-diol 125 [88.11; $\rho = 1.07$]	4.11 mL	50.0 mmol	1.00 eq
TBSCl [150.72; 2.9 M in toluene]	86.0 mL	250 mmol	5.00 eq
Imidazole [68.08]	34.0 g	500 mmol	10.0 eq
Triphenylphosphine [262.29]	14.4 g	55.0 mmol	1.10 eq
Ylid 124 [318.35]	31.8 g	100 mmol	2.00 eq

2-Butene-1,4-diol (**125**) (4.11 mL, 50 mmol) was dissolved in 250 mL DMF, and imidazole (34.0 g, 0.5 mol) and TBSCl (2.9 M in toluene, 86.0 mL, 250 mmol) were added sequentially. The reaction was stirred 16 h at ambient temperature and was then quenched with sat. aq. NH_4Cl (100 mL). Dichloromethane (150 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO_4 , and volatile components were removed in vacuum. The sticky oil was dissolved in dichloromethane (200 mL), cooled down to -78°C and ozone was lead in until a blue colour appeared. The blue solution was treated with triphenylphosphine (14.4 g, 55 mmol) and warmed up to ambient temperature over 16 h. The yellow solution was treated with 1-(triphenylphosphoanylidene)-2-propanone (**124**) (31.9 g, 100 mmol) and stirred additional 16 h at ambient temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in *n*-pentane / diethyl ether (100 / 100 mL). The resulting solid was filtered and washed twice with *n*-pentane / diethyl ether (2 x 100 / 100 mL). The filtrate was purified by flash chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 6:1) on silica to obtain 20.6 g (96 mmol, 96% over 3 steps) of (*E*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-one (**126**) as a yellow oil.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.38$ (MTBE / *n*-hexane 1:3).

¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 0.08 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂), 0.92 (s, 9H, SiC(CH ₃) ₃), 2.27 (s, 3H, 1-H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.3 Hz, 2H, 5-H), 6.34 (dt, <i>J</i> = 15.7, 2.2 Hz, 1H, 3-H), 6.83 (dt, <i>J</i> = 15.8, 3.6 Hz, 1H, 4-H).
¹³C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = - 5.3 (2C, Si(CH ₃) ₂), 18.5 (SiC(CH ₃) ₃), 26.0 (3C, SiC(CH ₃) ₃), 62.4 (C5), 129.0 (C3), 146.3 (C4), 198.4 (C2).
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2930 (w), 2886 (w), 2857 (w), 1699 (w), 1678 (m), 1635 (w), 1472 (w), 1463 (w), 1439 (w), 1360 (m), 1252 (s), 1134 (s), 1076 (w), 1005 (w), 966 (m), 937 (w), 913 (w), 834 (s), 811 (s), 776 (s), 722 (w), 695 (w), 670 (w), 603 (w), 542 (m), 508 (w).
HRMS	(ESI+) [C ₁₁ H ₂₂ O ₂ Si+Na] ⁺ ; calcd.: 237.1281, found: 237.1284.

2-(2-Iodethyl)-[1,3]dioxane **39**^[54]



Acrolein 120 [56.06; ρ = 0.84]	100 mL	1.50 mol	1.00 eq
NaI [149.89]	270 g	1.80 mol	1.20 eq
TMSCl [108.64; ρ = 0.85]	230 mL	1.80 mol	1.20 eq
1,3-Propanediol [76.10; ρ = 1.05]	131 mL	1.80 mol	1.20 eq

Sodium iodide (270 g, 1.8 mol) and acrolein (**120**) (100 mL (84 g), 1.5 mol) were dissolved in acetonitrile (1.3 L) and TMSCl (195 g, 1.8 mol) was added slowly. The slightly yellowish suspension was stirred for 10 minutes, then 1,3-propanediol (131 mL (137 g), 1.8 mol) was added. After 10 minutes stirring, the yellow suspension was poured into *n*-pentane (1 L) and sat. aq. NaHCO₃-

solution (400 mL). There were three layers formed. The undermost aqueous phase was discarded; the organic phases were washed with sat. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -solution (100 mL), and then with water / brine until only one organic and one aqueous layer was formed. The aqueous layer was discarded. The organic layer was dried over MgSO_4 , and evaporated in vacuum to obtain the iodide **39** (355 g, 1.47 mol, 98%) as slightly yellowish oil.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.49$ (*n*-hexane / MTBE 1:1).

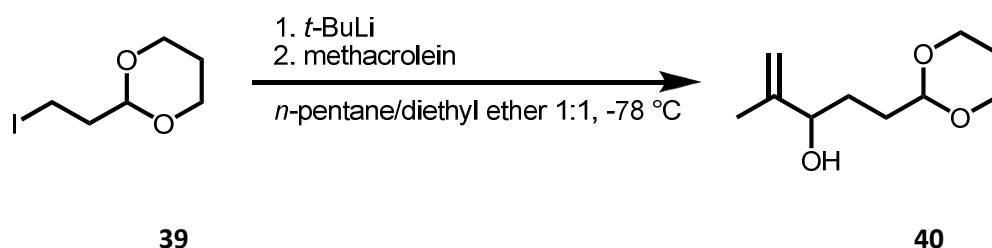
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.35$ (dsept, $J = 13.5$, 1.3 Hz, 1H, 5- H_{eq}), 2.07 (dtt, $J = 13.4$, 12.6, 5.1 Hz, 1H, 5- H_{ax}), 2.12 (td, $J = 7.1$, 5.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 3.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 3.73-3.83 (m, 2H, 4- H_{ax} , 6- H_{ax}), 4.10 (ddt, $J = 10.5$, 5.0, 1.3 Hz, 2H, 4- H_{eq} , 6- H_{eq}), 4.62 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = -0.8$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 25.8 (C5), 38.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 66.9 (2C, C4, C6), 101.6 (C2).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 2966$ (m), 2852 (s), 2732 (w), 1469 (w), 1429 (w), 1397 (w), 1377 (m), 1285 (w), 1240 (m), 1196 (w), 1185 (w), 1143 (s), 1127 (s), 1088 (m), 1054 (m), 1007 (s), 944 (w), 921 (w), 893 (w), 870 (w), 837 (w).

HRMS (ESI+) $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{IO}_2]^+$; calcd.: 241.9804, found: 241.9799.

5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methylpent-1-en-3-ol 40



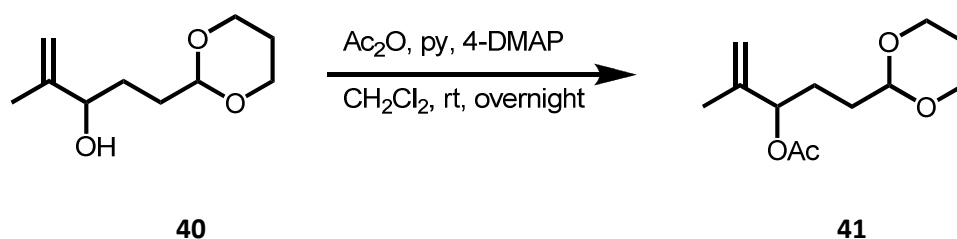
Iodide 39 [242.08]	176 g	727 mmol	1.00 eq
<i>t</i> -Butyllithium [1.5 M in <i>n</i> -pentane]	1.00 L	1.53 mol	2.10 eq
Methacrolein [70.09; $\rho = 0.83$]	76.4 g	1.09 mol	1.50 eq

Iodide **39** (176 g, 727 mmol) was dissolved in *n*-pentane / diethyl ether (1.60 L / 1.60 L) and cooled down to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Then *tert*-Butyllithium (1.5 M in *n*-pentane, 1.00 L, 1.53 mol) was added via cannula so that the reaction-temperature maintained under $-60\text{ }^\circ\text{C}$. After complete addition the white suspension was warmed up to $-5\text{ }^\circ\text{C}$, stirred 10 minutes at this temperature and re-cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Methacrolein (76.4 g, 1.09 mol) was dissolved in diethyl ether (200 mL) and was added slowly so that the reaction-temperature maintained under $-55\text{ }^\circ\text{C}$. After complete addition the reaction was allowed to warm up to ambient temperature and then was quenched with aqueous sat. NH_4Cl -solution (500 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted 3 times with CHCl_3 / *i*PrOH 5:1 (3 x 300 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure the crude product was used without further purification for the next step. An analytical pure sample could be obtained by chromatography (*n*-pentane / MTBE 1:1) on silica as colourless oil.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.21$ (*n*-hexane / MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.30\text{--}1.39$ (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{O}$), $1.62\text{--}1.76$ (m, 4H, 4- H_2 , 5- H_2), 1.71 (s, 3H, CH_3), 2.08 (qt, $J = 12.8, 5.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{O}$), 2.28 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, OH), 3.77 (td, $J = 11.7, 1.4$ Hz, 2H, $\text{OCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{O}$), $4.04\text{--}4.15$ (m, 3H, 3-H, $\text{OCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{O}$), $4.55\text{--}4.60$ (m, 1H, C5- $\text{CH}(\text{OR})_2$), 4.83 (s, 1H, 1- H_a), $4.94\text{--}4.97$ (m, 1H, 1- H_b).

^{13}C-NMR:	(75 MHz, CDCl_3) δ = 17.9 (CH_3), 25.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 29.3 (C4), 31.2 (C5), 66.9 (2C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 75.3 (C3), 102.1 (C5-CH(OR)_2), 110.8 (C1), 147.3 (C2).
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 3445 (br), 3072 (w), 2964 (s), 2855 (s), 2732 (w), 2660 (w), 2063 (m), 1651 (w), 1448 (m), 1405 (m), 1378 (m), 1287 (m), 1245 (m), 1140 (s), 1088 (s), 996 (s), 929 (w), 894 (m), 856 (w), 642 (w), 592 (w), 559 (w).
HRMS	(ESI+) [$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3+\text{Na}$] $^+$; calcd.: 209.1148, found: 209.1148.

5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methylpent-1-en-3-yl acetate 41^[64]

Alcohol 40 [186.25] – crude product	270 g	1.47 mol	1.00 eq
Acetic acid anhydride [102.09; ρ = 1.08]	416 mL	4.40 mol	3.00 eq
Pyridine [79.10; ρ = 0.98]	415 mL	5.14 mol	3.50 eq
4-DMAP [122.17]	10.8 g	88 mmol	6 mol%

The crude alcohol **40** (270 g, 1.47 mol) was dissolved in dichloromethane (800 mL) and cooled down to 0 °C. Then successively pyridine (415 mL, 5.1 mol), Ac_2O (416 mL, 4.4 mol) and 4-DMAP (10.8 g, 88 mmol) were added. The reaction was allowed to warm up to ambient temperature and was stirred for 24 h. The solution was concentrated under reduced pressure, and resolved in dichloromethane (500 mL). 5% aqueous HCl (200 mL) was added, the layers were separated, the organic phase dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuum. The obtained crude product was used

for the next reaction without further purification. An analytical pure sample could be obtained by chromatography (*n*-pentane / MTBE 7:1) on silica.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.50 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

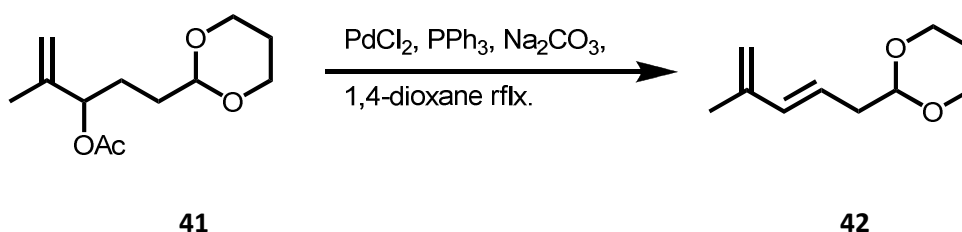
b.p.: 120 °C (5 mbar).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.33 (dsept, J = 13.3, 1.2 Hz, 1H, OCH₂CH_{2,eq}CH₂O), 1.54-1.61 (m, 2H, 5-H₂), 1.69-1.79 (m, 2H, 4-H₂), 1.71 (s, 3H, C2-CH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.06 (dtt, J = 13.3, 12.5, 5.0 Hz, 1H, OCH₂CH_{2,ax}CH₂O), 3.69-3.80 (m, 2H, OCH_{2,ax}CH₂CH_{2,ax}O), 4.05-4.13 (m, 2H, OCH_{2,eq}CH₂CH_{2,eq}O), 4.53 (t, J = 4.8 Hz, 1H, C5-CH(OR)₂), 4.87 (quint, J = 1.4 Hz, 1H, 1-H_a), 4.92-4.94 (m, 1H, 1-H_b), 5.15 (t, J = 6.5 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 18.2 (C2-CH₃), 21.1 (OCOCH₃), 25.8 (OCH₂CH₂CH₂O), 26.9 (C4), 30.9 (C5), 66.9 (2C, OCH₂CH₂CH₂O), 76.9 (C3), 101.7 (C5-CH(OR)₂), 112.6 (C1), 143.0 (C2), 170.2 (CO).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 2966 (m), 2852 (m), 2732 (w), 2660 (w), 1739 (s), 1653 (w), 1448 (w), 1406 (w), 1376 (m), 1241 (s), 1143 (s), 1085 (w), 1051 (w), 1004 (m), 912 (m), 639 (w), 608 (w), 557 (w).

HRMS (ESI+) [C₁₂H₂₀O₄+Na]⁺; calcd.: 251.1254, found: 251.1254.

(E)-2-(4-Methyl-penta-2,4-dienyl)-[1,3]dioxane**42**^[65]

Acetate 41 [228.28] – crude product	330 g	1.45 mol	1.00 eq
Triphenylphosphine [262.29]	75.8 g	289 mmol	0.20 eq
Na ₂ CO ₃ [105.99]	154 g	1.45 mol	1.00 eq
PdCl ₂ [177.33]	20.5 g	115 mmol	8 mol%

Na₂CO₃ (154 g, 1.45 mol) was heated to 300°C in vacuum for 5 minutes, cooled down to ambient temperature and was then flushed with argon, followed by the addition of PdCl₂ (20.5 g, 115 mmol), PPh₃ (75.8 g, 289 mmol) and the crude allylacetate **41** (330 g, 1.45 mol). The mixture was dissolved in dry 1,4-dioxane (1 L). After 21 h reflux the mixture was cooled down to ambient temperature and filtered through a silica plug. The solvent was removed under reduced pressure, and the crude product was distilled in vacuum to obtain 162 g (961 mmol, 64.2% over 4 steps based on acrolein (**120**)) of diene **42** as colourless oil.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.54 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

b.p.: 62 °C (0.6 mbar).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.34 (dsept, J = 13.5, 1.3 Hz, 1H, 5-H_{eq}), 1.84 (t, J = 1.0 Hz, 3H, C4'-CH₃), 2.09 (dtt, J = 13.5, 12.5, 5.0 Hz, 1H, 5-H_{ax}), 2.43 (ddd, J = 6.8, 5.5, 1.5 Hz, 2H, 1'-H), 3.77 (dddd, J = 12.3, 10.5, 2.3, 1.5 Hz, 2H, 4-H_{ax}, 6-H_{ax}), 4.07-4.18 (m, 2H, 4-H_{eq}, 6-H_{eq}), 4.57 (t, J = 5.1 Hz, 1H, 2-H), 4.90 (bs, 2H, 5'-H₂), 5.64 (dt, J = 15.5, 7.3 Hz, 1H, 2'-H), 6.22 (dt, J = 15.8, 1.0 Hz, 1H, 3'-H).

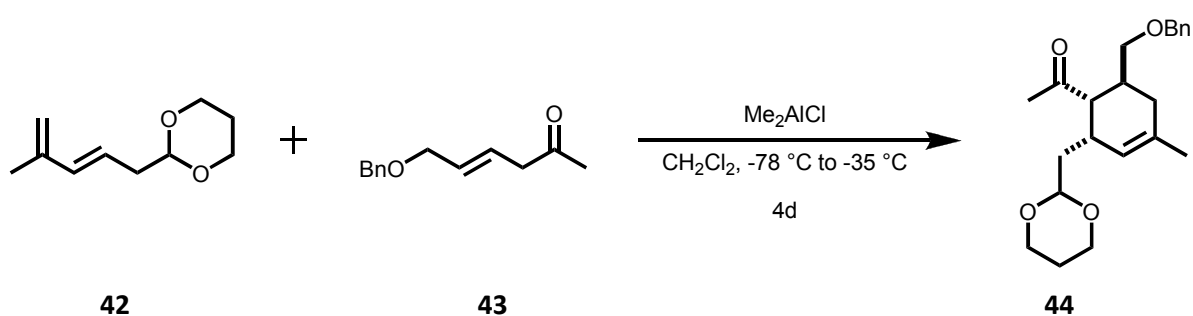
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 18.6 (C4'-CH₃), 25.7 (C5), 38.9 (C1'), 67.0 (2C, C4, C6), 101.8

(C2), 115.2 (C5'), 124.2 (C2'), 135.6 (C3'), 141.9 (C4').

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 2965 (m), 2851 (m), 2731 (w), 1745 (m), 1681 (m), 1630 (m), 1458 (w), 1430 (w), 1378 (m), 1283 (w), 1239 (m), 1180 (w), 1137 (s), 1095 (w), 1075 (w), 1052 (w), 1007 (m), 967 (m), 923 (w), 892 (w), 844 (w), 796 (w).

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2]^+$; calcd.: 168.1150, found: 168.1159.

1-((1S,2S,6S)-2-((1,3-Dioxan-2-yl)methyl)-6-(((benzyloxy)methyl)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl)-ethanone 44



Diene 42 [168.23]	86.8 g	480 mmol	1.20 eq
Dienophile 43 [190.24]	76.1 g	400 mmol	1.00 eq
Me_2AlCl [92.50] (1 M in <i>n</i> -hexane)	400 mL	400 mmol	1.00 eq

Diene **42** (86.8 g, 480 mmol) and dienophile **43** (76.1 g, 400 mmol) were dissolved in dichloromethane (500 mL) and cooled down to -78°C . To the vigorously stirring mixture Me_2AlCl (400 mL, 1 M in *n*-hexane) was added dropwise, maintaining the reaction-temperature at -78°C . The clear colourless solution turned slowly to yellow, later to red. It was stirred at -78°C for 24 h. After 24 h the temperature was raised to -65°C . After sequently 24 h the temperature was raised again to -50°C . After 24 h the solution was warmed up to -35°C and stirred additional 24 h at this temperature. The resulting mixture was poured into aqueous NaOH (5%, 1 L) and the layers were

separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO_4 and concentrated in vacuum. The residue was used in next step without further purification. An analytical pure sample was obtained via chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 6:1) on silica to obtain *Diels-Alder*-product **44** as colourless oil.

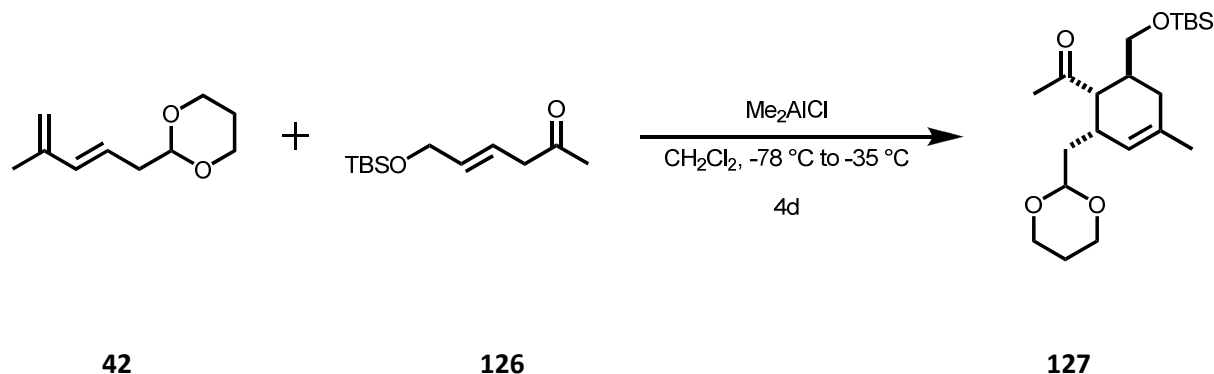
TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.26$ (*n*-hexane / MTBE 5:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.30$ (m, 1H, 4''-H_{eq}), 1.50 (m, 2H, 1''-H), 1.65 (s, 3H, 4-Me), 1.84 – 2.12 (m, 6H, 3-H, 4''-H_{ax}, 2'-H), 2.24 (m, 1H, 2-H), 2.63 (m, 1H, 6-H), 2.94 (dd, $J = 9.6, 5.1$ Hz, 1H, 1-H), 3.39 – 3.55 (m, 2H, 2-CH₂-OBn), 3.72 – 3.76 (m, 2H, 3''-H_{ax}), 4.08 (m, 2H, 3''-H_{eq}), 4.43 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 4.51 – 4.58 (m, 1H, 2''-H), 5.43 (m, 1H, 5-H), 7.30 (m, 5H, H_{Ph}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 23.6$ (4-Me), 26.0 (C4''), 30.4 (C2'), 30.9 (C6), 31.6 (C3), 37.4 (C1''), 51.2 (C1), 67.0 (2C, C3''), 72.3 (2-CH₂-OBn), 73.3 (O-CH₂-Ph), 101.0 (C2''), 123.5 (C5), 127.6 (2C, C_{Ph}), 128.5 (3C, C_{Ph}), 133.3 (C4_q), 135.8 (C_{Ph,q}), 210.5 (C=O).

Analytical data is in match with literature.^[45]

1-((1S,2S,6S)-2-((1,3-Dioxan-2-yl)methyl)-6-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl)-ethanone **127**



Diene 42 [168.23]	14.7 g	87.6 mmol	1.20 eq
Dienophile 126 [214.37]	15.7 g	73.0 mmol	1.00 eq
Me ₂ AlCl [92.50] (1 M in <i>n</i> -hexane)	73.0 mL	73.0 mmol	1.00 eq

Diene **42** (14.7 g, 87.6 mmol) and dienophile **126** (15.7 g, 73.0 mmol) were dissolved in dichloromethane (300 mL) and cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the vigorously stirring mixture Me₂AlCl (73.0 mL, 1 M in *n*-hexane) was added dropwise, maintaining the temperature at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The clear colourless solution turned slowly to yellow, later to red. It was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 24 h. After 24 h the temperature was raised to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. After sequentially 24 h the reaction-temperature was raised to $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 24 h the solution was warmed up to $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred additional 24 h at this temperature. The resulting mixture was poured into aqueous NaOH (5%, 200 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuum. The residue was purified by chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 6:1) on silica to obtain 27.9 g (73 mmol, 98%) of *Diels-Alder*-product **127** as an off-white wax.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.21$ (*n*-hexane / MTBE 5:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) $\delta = -0.01, 0.00$ (s, 6H, Si(Me)₂), 0.87 (s, 9H, (SiC(CH₃)₃)) 1.31 (dqint, $J = 13.3, 1.2$ Hz, 1H, OCH₂CH_{2,eq}CH₂O), 1.51 (m, 2H, 1'-H₂), 1.66 (s, 3H, 5-

CH₃), 1.92 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, 6-H₂), 1.98 – 2.08 (m, 2H, 1-H, OCH₂CH_{2,ax}CH₂O), 2.12 (s, 3H, 2-C(O)-CH₃), 2.62 (s, br, 1H, 3-H), 2.91 (dd, $J = 9.3, 5.2$ Hz, 1H, 2-H), 3.45 (dd, $J = 9.8, 3.6$ Hz, 1 H, CH_{ax}H_{eq}-OTBS), 3.68 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH_{ax}H_{eq}-OTBS), 3.75 (dq, $J = 12.1, 2.5$ Hz, 2H, OCH_{2,ax}CH₂CH_{2,ax}O) 4.03 – 4.11 (m, 2H, OCH_{2,eq}CH₂CH_{2,eq}O), 4.52 (dd, $J = 6.4, 4.3$ Hz, 1H, O-CH-O), 5.41 (dt, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 1H, 4-H).

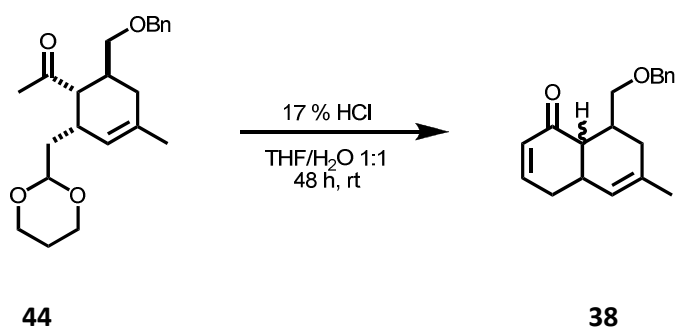
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) $\delta = -5.4$ (2C, SiMe₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 23.7 (5-CH₃), 25.9 (-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 30.3 (CH₃-C(=O)-), 30.9 (C3), 32.3 (C1), 33.3 (C6), 37.6 (C1'), 50.7 (C2), 64.4 (-CH₂-OTBS), 67.0 (2C, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-), 101.1 (C2'), 123.5 (C4), 133.4 (C5), 210.5 (C(=O)).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2927 (w), 2855 (w), 1709 (m), 1471 (w), 1432 (w), 1404 (w), 1378 (w), 1351 (w), 1250 (w), 1219 (w), 1192 (w), 1139 (m), 1113 (w), 1095 (w), 1079 (w), 1008 (w), 942 (w), 880 (w), 835 (s), 815 (w), 776 (m), 668 (w).

HRMS (ESI+) [C₂₁H₃₈O₄Si₁Na₁]⁺; calcd.: 405.2432, found: 405.2426.

8-(Hydroxymethyl)-6-methyl-4,4 α ,8,8 α -tetrahydronaphthalene-1(7H)-one

38



Diels Alder-product **44** – crude product [282.38]

153 g

542 mmol

1.00 eq

aq. HCl (17%)

1.00 L

Exc.

Exc.

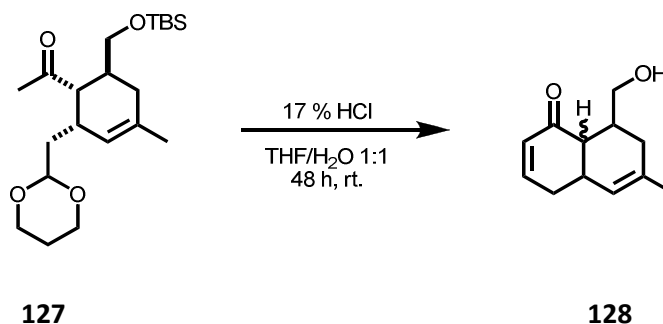
Raw *Diels-Alder*-product **44** (153 g, 542 mmol) was dissolved in 1:1 solvent of THF / H₂O (combined solvents: 2 L). After cooling down to 0 °C one liter 17% aq. HCl was added dropwise. The resulting clear light yellow solution was stirred at ambient temperature for approx. 48h. TLC showed conversion from aldehyde to addition product to final condensation product in this period of time. After complete conversion the mixture was neutralized with NaHCO₃. The neutral solution was extracted with diethyl ether (300 mL) 5 times. The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO₄. Removal of solvents and following chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 2:1 → 1:1 → diethyl ether) of the resulting residue on silica gave 114.7 g (406 mmol, 75%) of enone **38** as colourless clear liquid.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.47 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.61-1.70 (m, 1H, 9-H_a), 2.13-2.25 (m, 1H, 9-H_b), 2.24 (dddd, J = 19.2, 5.7, 4.5, 1.6 Hz, 1H, 5-H_a), 2.55 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 1H, 1-H), 2.56 (dddd, J = 18.8, 6.1, 3.5, 2.1 Hz, 1H, 5-H_b), 2.62-2.84 (m, 2H, 6-H, 10-H), 3.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H, C10-CH₂-OBn), 4.47 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.26 (q, J = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 5.98 (dt, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H, 3-H), 6.77 (dt, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H, 4-H), 7.24-7.38 (m, 5H, H_{Ph}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 23.6 (CH₃), 31.1 (C5), 31.4 (C9), 31.5, 32.1 (C6, C10), 47.3 (C1), 72.0 (C10-CH₂-OBn), 72.8 (OCH₂Ph), 123.2 (C7), 127.4, 127.6, 128.2 (5C, CH_{Ph}), 129.1 (C3), 135.3 (C8), 138.5 (C_{Ph,q}), 146.8 (C4), 201.1 (C=O).

Analytical data is in match with literature.^[45]

8-(Hydroxymethyl)-6-methyl-4,4a,8,8a-tetrahydronaphthalene-1(7H)-one 128

<i>Diels Alder</i> -product 127 [382.61]	27.9 g	73.0 mmol	1.00 eq
aq. HCl (17%)	1.00 L	Exc.	Exc.

Diels-Alder-product **127** (27.9 g, 73.0 mmol) was dissolved in 1:1 solvent of THF / H₂O (combined solvents: 2 L). After cooling down to 0 °C one liter 17% aq. HCl was added dropwise. The resulting clear light yellow solution was stirred at ambient temperature for approx. 48h. TLC showed cleavage of the TBS-ether, then conversion from aldehyde to addition product and finally building of the desired condensation product in this period of time. After complete conversion the mixture was neutralized with NaHCO₃. The neutral solution was extracted with diethyl ether (5 x 300 mL) several times. The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO₄. Removal of solvents and following chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 2:1 → 1:1 → diethyl ether) of the resulting residue on silica gave 9.82 g (51.1 mmol, 70%) of alcohol **128** as colourless clear liquid.

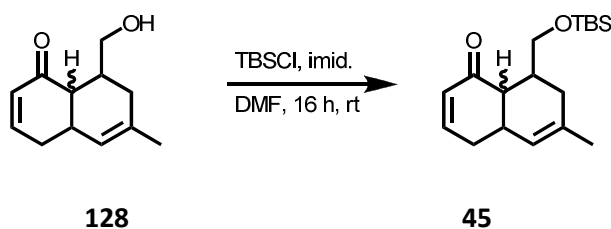
TLC: R_f (SiO₂) = 0.17 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 (s, 3H, 6-CH₃), 1.94 – 2.18 (m, 3H, 7-H₂, 8-H), 2.22 (dt, J = 9.4, 2.7 Hz, 1 H, 4a-H), 2.45 – 2.56 (m, 3H, 4-H₂, OH), 2.82 (m, 1H, 8a-H), 3.47 (dd, J = 11.8, 3.4 Hz, 1H, 8-CH_{2a}-OH), 3.56 (dd, J = 11.8, 3.4 Hz, 1 H, 8-CH_{2b}-OH), 5.35 (quint, J = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 6.04 (ddd, J = 9.9, 2.0, 1.7 Hz, 1H, 2-H), 6.94 (ddd, J = 10.1, 5.2, 3.0 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = 23.5 (6-CH ₃), 30.8 (C8), 33.2 (C4), 33.6 (C7), 34.1 (C4a), 47.0 (C8a), 64.4 (8-CH ₂ -OH), 122.9 (C5), 129.2 (C2), 135.4 (C6), 149.8 (C3), 203.4 (C1).
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 529 (w), 622 (w), 724 (w), 822 (w), 860 (w), 1041 (m), 1084 (w), 1133 (w), 1192 (w), 1229 (w), 1291 (w), 1391 (m), 1430 (m), 1666 (s), 2884 (m), 2911 (m), 2964 (m), 3439 (br, m).
HRMS	(ESI+) [C ₁₂ H ₁₆ O ₂ Na] ⁺ ; calcd.: 215.1042, found: 215.1043.

8-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-methyl-4,4a,8,8a-tetrahydronaphthalen-1(7H)-one

45

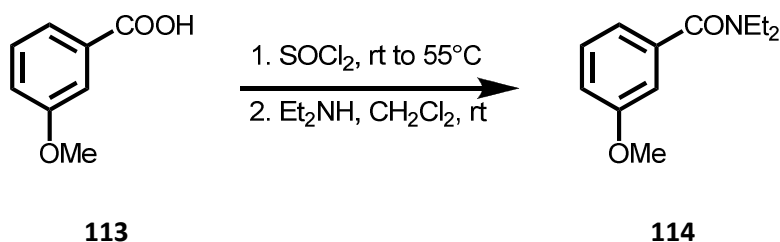


Alcohol 128 [192.25]	9.81 g	50.0 mmol	1.00 eq
TBSCl [150.72]	11.3 g	75.0 mmol	1.50 eq
Imidazole [68.08]	10.2 g	150 mmol	3.00 eq

Alcohol **128** (9.81 g, 50 mmol) was dissolved in DMF (150 mL), and imidazole (10.2 g, 0.15 mol) and TBSCl (11.3 g, 75.0 mmol) were added sequentially. The reaction was stirred 16 h at ambient temperature and was then quenched with sat. aq. NH₄Cl-solution (200 mL). Dichloromethane (200 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO₄ and volatile components were removed in vacuum. After chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 5:1) on silica 15.0 g (49 mmol, 98%) of silyl ether **45** were obtained as colourless liquid.

TLC:	R_f (SiO ₂) = 0.48 (<i>n</i> -hexane / MTBE 5:1).
¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 0.03 (s, 6H, Si(Me) ₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH ₃) ₃), 1.61 (s, 3H, 6-CH ₃), 2.10 – 2.34 (m, 3H, 7-H ₂ , 8-H), 2.53 – 2.63 (m, 3H, 4-H ₂ , 4a-H), 2.83 (s, br, 1H, 8a-H), 3.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H, 8-CH ₂ -OTBS), 5.20 (q, J = 1.5 Hz, 1H, 5-H), 5.96 (ddd, J = 10.1, 2.2, 1.7 Hz, 1H, 2-H), 6.77 (ddd, J = 10.1, 4.5, 3.6 Hz, 1H, 3-H).
¹³C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = - 5.2 (2C, SiMe ₂), 18.4 (SiC(CH ₃) ₃), 23.7 (6-CH ₃), 26.1 (3C, SiC(CH ₃) ₃), 30.8 (C8), 31.6 (C4), 32.0 (C7), 33.8 (C4a), 46.7 (C8a), 64.9 (8-CH ₂ -OTBS), 123.4 (C5), 129.6 (C2), 135.7 (C6), 146.9 (C3), 201.3 (C1).
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 673 (w), 721 (w), 776 (s), 836 (s), 1006 (w), 1081 (m), 1106 (s), 1190 (w), 1253 (m), 1361 (w), 1388 (w), 1431 (w), 1471 (w), 1674 (s), 2856 (m), 2884 (w), 2928 (m), 2954 (m).
HRMS	(ESI+) [C ₁₈ H ₃₀ O ₂ SiNa] ⁺ ; calcd.: 329.1906, found: 329.1902.

6.2.2. Darstellung der Isobenzofuranone 37 und 119

***N,N*-Diethyl-3-methoxybenzamide 114^[78]**

<i>m</i> -Anisic acid (113) [152.15]	200 g	1.31 mol	1.00 eq
Thionylchloride [118.97; $\rho = 1.64$]	296 mL	4.07 mol	3.10 eq
Diethylamine [73.14; $\rho = 0.71$]	271 mL	2.63 mol	2.00 eq

Meta-anisic acid (**113**) (200 g, 1.31 mol) was dissolved in thionylchloride (296 mL, 4.07 mol) and stirred at ambient temperature for 3 h. To complete conversion the mixture was heated to 55 °C until no more gas was leaked out the flask. The remaining thionylchloride was distilled off at 1 atm and the residue was dried in vacuum. The resulting brown sticky oil was dissolved in dichloromethane (500 mL) cooled down to 0 °C and a solution of diethylamine (271 mL, 2.63 mol) in 250 mL dichloromethane was added dropwise. The solution was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was poured into water (1 L) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with 300 mL CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with 5% aq. HCl (200 mL). The resulting solution was washed with brine (100 mL) and dried over MgSO₄. The solvents were evaporated. The residue was distilled in vacuum to obtain 259 g (1.25 mol, 95%) of amide **114** as yellow oil.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.60 (ethyl acetate).

b.p.: 102-104 °C (0.3 mbar).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.11 (bs, 3H, CH₂CH_{3a}), 1.24 (bs, 3H, CH₂CH_{3b}), 3.24 (bs, 2H, CH_{2a}CH₃), 3.53 (bs, 2H, CH_{2b}CH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.90-6.94 (m, 3H, 2-H, 4-H, 6-

H), 7.29 (dd, $J = 7.8, 0.6$ Hz, 1H, 5-H).

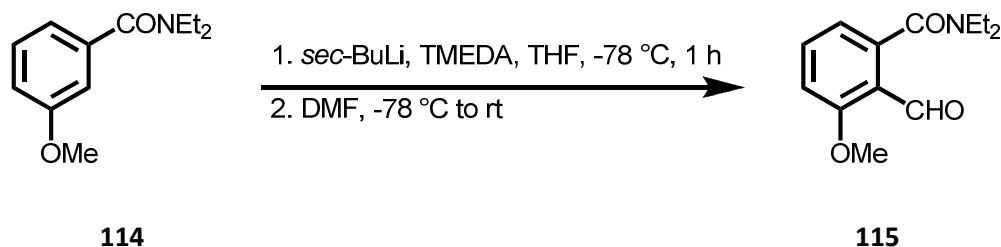
^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 13.1$ (br, $\text{CH}_2\text{CH}_{3\text{b}}$), 14.4 (br, $\text{CH}_2\text{CH}_{3\text{a}}$), 39.4 (br, $\text{CH}_{2\text{a}}\text{CH}_3$), 43.4 (br, $\text{CH}_{2\text{b}}\text{CH}_3$), 55.5 (OCH_3), 111.8 (C2), 115.2 (C4), 118.6 (C6), 129.7 (C5), 138.7 (C1), 159.7 (C3), 171.1 (CO).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 2971$ (m), 2935 (m), 2836 (w), 1635 (s), 1430 (s), 1381 (m), 1364 (m), 1348 (w), 1317 (m), 1291 (s), 1251 (m), 1219 (w), 1165 (m), 1100 (m), 1044 (s), 906 (w), 824 (m), 793 (s), 751 (s), 707 (w), 687 (w), 636 (w).

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$; calcd.: 230.1152, found: 230.1152.

***N,N*-Diethyl-2-formyl-3-methoxybenzamide**

115^[63]



Amide 114 [207.27]	30 g	145 mmol	1.00 eq
TMEDA [116.24; $\rho = 0.78$]	26.0 mL	175 mmol	1.20 eq
<i>sec</i> -Butyllithium [64.05] (1.4 M in cyclohexane)	134 mL	175 mmol	1.20 eq
DMF [73.10; $\rho = 0.95$]	22.6 mL	291 mmol	2.00 eq

Amide **114** (30.0 g, 145 mmol) was dissolved under argon in diethyl ether (200 mL) and THF (200 mL). Freshly distilled TMEDA (26.0 mL, 175 mmol) was added. The solution was cooled down to -78°C . Then *sec*-BuLi (134 mL, 1.4 M in cyclohexane, 175 mmol) was added dropwise, maintaining the temperature below -70°C . After an hour of stirring at -78°C DMF (22.6 mL, 291 mL) was added

dropwise so that the temperature maintained below $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring another hour at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ the solution was allowed to warm up to ambient temperature. The reaction was quenched with aq. sat. NH_4Cl -solution (300 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed twice with brine (2 x 100 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. The resulting orange oil (30 g) was used in the next step without further purification. An analytical pure sample of aldehyde **115** could be obtained by chromatography (EtOAc) on silica.

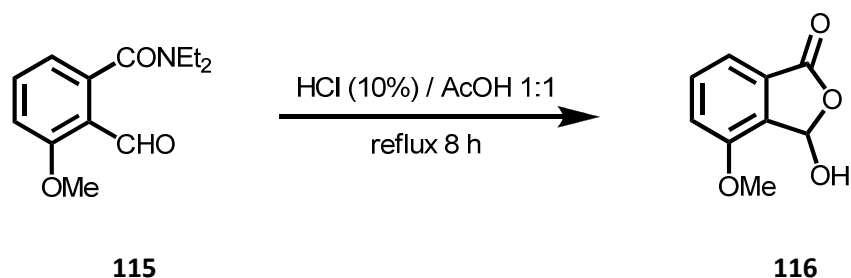
TLC: R_f (SiO_2) = 0.32 (ethyl acetate).

^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_{3a}$), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_{3b}$), 3.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_{3a}$), 3.56 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_{3b}$), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 4-H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 10.5 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3) δ = 12.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_{3b}$), 13.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_{3a}$), 38.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_{3b}$), 42.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_{3a}$), 55.9 (OCH_3), 111.7 (C4), 119.1 (C6), 121.2 (C2), 135.5 (C5), 139.3 (C1), 162.1 (C3), 169.7 (CON), 189.2 (CHO).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 2974 (m), 2936 (m), 2873 (m), 2764 (m), 1692 (s), 1636 (s), 1579 (s), 1484 (m), 1460 (s), 1398 (m), 1381 (m), 1364 (m), 1347 (m), 1315 (m), 1292 (s), 1267 (s), 1228 (m), 1183 (m), 1129 (m), 1101 (m), 1080 (m), 1057 (s), 1011 (m), 947 (w), 919 (w), 834 (m), 826 (m), 799 (s), 748 (w), 682 (w), 649 (w), 608 (w), 488 (w).

HRMS (ESI+) [$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{Na}$] $^+$; calcd.: 258.1101, found: 258.1100.

3-Hydroxy-4-methoxyisobenzofuran-1(3H)-one**116**^[53]Aldehyde **115** [235.28] – crude product

30 g

128 mmol

1.00 eq

Aldehyde **115** (30 g crude product) was dissolved in 170 mL acetic acid and 170 mL aq. HCl (10%). The resulting mixture was refluxed for 8 h. Under reduced pressure the solvents were removed, and the residue was dissolved in ethyl acetate (150 mL). The product was extracted with sat. aq. NaHCO₃-solution (3 x 200 mL) and the combined aqueous layers were acidified with 10% aq. HCl until the product was fully precipitated. The solid was re-extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and the solvent was evaporated. 15.5 g (86.3 mmol, 60% over 2 steps) isobenzofuranone **116** were obtained as pale yellow crystalline solid.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.64 (ethyl acetate).

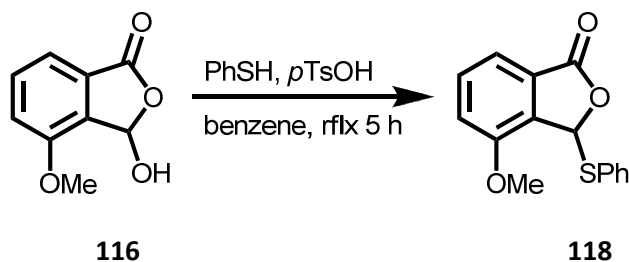
m.p.: 155-156 °C (H₂O).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.67 (s, 1H, 3-H), 7.34-7.39 (m, 2H, 5-H, 7-H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 6-H), 8.01 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-d₆) δ = 55.8 (OCH₃), 97.3 (C3), 116.0, 116.9 (C5, C7), 128.4 (C3a), 132.5 (C6), 134.1 (C7a), 155.1 (C4), 168.4 (CO).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 3365 (m), 1728 (s), 1615 (w), 1492 (m), 1467 (w), 1442 (w), 1359 (w), 1321 (w), 1284 (m), 1209 (w), 1172 (w), 1100 (m), 1046 (m), 938 (m), 885 (m), 860 (w), 810 (w), 766 (m), 748 (m), 616 (w), 591 (w), 543 (w), 492 (w).

HRMS (ESI+) [C₉H₈O₄+Na]⁺: calcd.: 203.0315, found: 203.0313.

4-Methoxy-3-phenylsulfanyl-3H-isobenzofuranone (118)^[45, 63]

Furanone 116 [180.15]	5.00 g	36.0 mmol	1.00 eq
Thiophenole [110.18, $\rho = 1.08$]	4.20 mL	43.1 mmol	1.20 eq
<i>p</i> -Toluenesulfonic acid x H ₂ O [190.22]	480 mg	2.52 mmol	0.07 eq

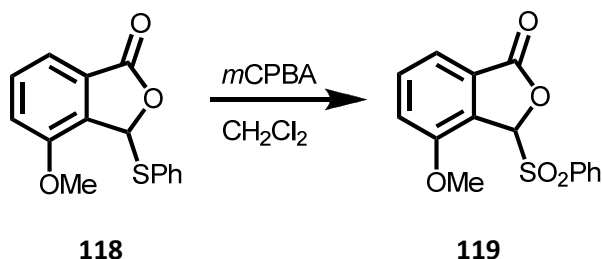
Isobenzofuranone **116** (5.00 g, 36.0 mmol) was suspended in 100 mL benzene. Thiophenole (4.20 mL, 43.1 mmol) and *p*TsOH (480 mg, 2.52 mmol) were added. The mixture was heated to reflux for 5 hours and was then cooled down to ambient temperature. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃-solution (100 mL) and washed three times with sat. aq. NaHCO₃-solution (3 x 50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 3:1 → 1:1) on silica to obtain 6.05 g (22.2 mmol, 62%) of thioether **118** as a white solid.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.66 (MTBE).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.00 (s, 3H, OCH₃), 6.65 (s, 1H, 3-H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H o. 7-H), 7.18-7.26 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 6-H). 7.41-7.46 (m, 3H, H_{Ar}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 55.9 (OCH₃), 84.7 (C3), 115.7, 116.9 (C5, C7), 125.4, 129.2 (C3a, C7a), 128.5 (C_{Ph}), 128.8 (2C, C_{Ph}), 131.9 (C6), 133.3 (C_{Ph,q}), 134.3 (2C, C_{Ph}), 154.2 (C4), 169.0 (CO).

Analytical data is in match with literature.^[63]

4-Methoxy-3-phenylsulfonyl-3H-isobenzofuranone (119)^[45, 63]

Furanone 118 [272.32]	2.52 g	9.25 mmol	1.00 eq
<i>m</i> -Chloroperoxybenzoic acid [172.6] (65%)	8.20 g	26.0 mmol	2.80 eq

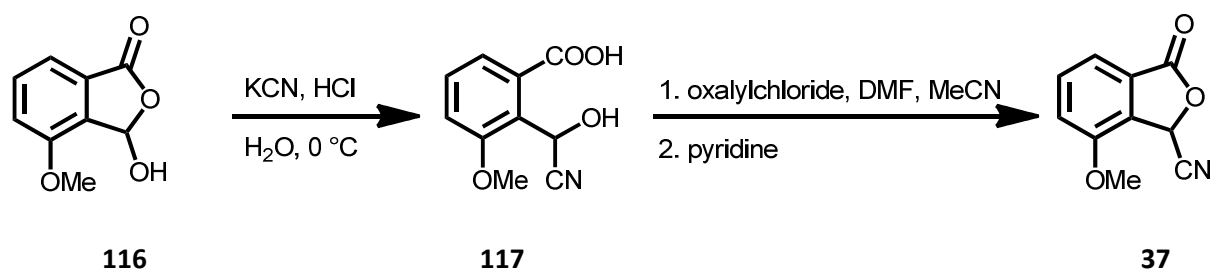
m-Chloroperoxybenzoic acid (8.20 g, 26.0 mmol) was dissolved in dichloromethane (150 mL). By adding Na₂SO₄ the excessive amount of water in the acid was bound. The overlaying solution was cooled down to 0 °C and was then transferred via cannula into another flask containing furanone **118** (2.52 g, 9.25 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL). After 20 minutes stirring at 0 °C the solution was allowed to warm up to ambient temperature and was stirred additional 2 hours. The reaction was quenched by adding sat. aq. NaHCO₃-solution (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane three times (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure to obtain 3.52 g crude sulfone **119**. After recrystallization from *n*-pentane / MTBE, 1.97 g (6.47 mmol, 70%) of pure sulfone **119** were obtained as white crystalline solid.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.49 (*n*-hexane / MTBE 1:2).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.98 (s, 3H, OCH₃), 6.31 (s, 1H, 3-H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H o. 7-H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 5-H o. 7-H), 7.48-7.57 (m, 2H, H_{Ph}), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 6-H), 7.67 (m, 1H, H_{Ph}), 7.84-7.92 (m, 2H, H_{Ph}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 56.2 (OCH₃), 90.0 (C3), 117.1, 117.6 (C5, C7), 127.0, 128.4 (C_{Ar,q}), 129.0 (2C, CH_{Ph}), 129.8 (2C, CH_{Ar}), 133.2 (C6), 134.6 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar,q}), 156.1 (C4), 167.4 (CO).

Analytical data is in match with literature.^[45, 63]

7-Methoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-carbonitrile 37^[53]

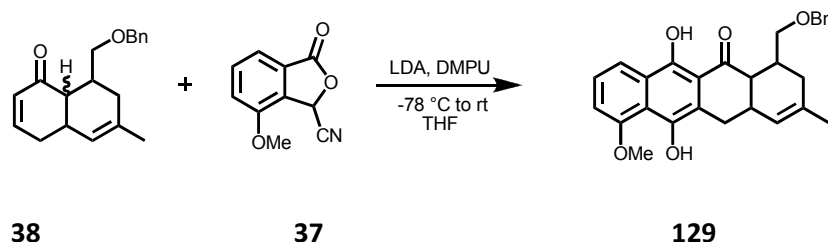
Furanone 116 [180.15]	15.5 g	86.3 mmol	1.00 eq
KCN [65.12]	15.2 g	233 mmol	2.70 eq
Oxalylchloride [126.93, $\rho = 1.48$]	24.2 mL	285 mmol	3.30 eq
DMF [73.10; $\rho = 0.95$]	27.2 mL	353 mmol	4.09 eq

Isobenzofuranone **116** (15.5 g, 86.3 mmol) was suspended in 150 mL water. Potassium cyanide (15.2 g, 233 mmol) was added and the mixture was stirred until a clear yellow solution was obtained. Ice (380 g) was added, followed by 37% aq. HCl (131 mL). Cyanhydrin **117** precipitated as white solid. The solid was filtered and dried in vacuum.

In a separate flask, oxalylchloride (24.2 mL, 285 mmol) was dissolved in acetonitrile and cooled down to $-12\text{ }^\circ\text{C}$. With the dropwise addition of DMF (27.2 mL, 353 mmol) gas and a solid were formed. Dried hydrin **117**, dissolved in 350 mL acetonitrile, was added dropwise to the solution. The precipitated solid disappeared with the addition of hydrin **117**. After complete addition of hydrin **117**, pyridine (52.3 mL, 659 mmol) was added and the mixture was stirred additional 15 minutes at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting solution was poured into 5% aq. HCl (500 mL) and the product was extracted with diethyl ether (3 x 350 mL). The combined organic layers were washed with 5% aq. NaHCO_3 -solution (300 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to obtain nitrile **37** (13.6 g, 73.0 mmol, 84%) as pale yellow solid pure enough for the next step. An analytical pure sample could be obtained via chromatography (EtOAc / *n*-pentane 2:1 \rightarrow EtOAc) as white powder.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.71$ (ethyl acetate).

m.p.:	165-166 °C (CH ₂ Cl ₂ / <i>n</i> -hexane).
¹H-NMR:	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ = 4.00 (s, 3H, OCH ₃), 6.82 (s, 1H, 3-H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, 5-H o. 7-H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, 5-H o. 7-H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, 6-H).
¹³C-NMR:	(75 MHz, DMSO-d ₆) δ = 56.4 (OCH ₃), 64.4 (C3), 114.1 (CN), 117.2, 117.6 (C5, C7), 125.4, 129.2 (C3a, C7a), 133.5 (C6), 154.1 (C4), 167.7 (CO).
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 2974 (w), 2935 (w), 2845 (w), 1782 (s), 1615 (m), 1494 (s), 1461 (w), 1441 (m), 1274 (s), 1091 (m), 1036 (s), 1022 (s), 962 (m), 851 (w), 809 (m), 759 (m), 745 (s), 661 (w).
HRMS	(EI) [C ₁₀ H ₇ NO ₃] ⁺ ; calcd.: 189.0420, found: 189.0422.

6.2.3. Darstellung des Lactons **149**4-(((Benzyloxy)methyl)-6,11-dihydroxy-10-methoxy-2-methyl-4,4a,12,12a-tetrahydrotetracen-5(3H)-one **129**

Isobenzofuranone 37 [189.17]	140 mg	0.53 mmol	1.06 eq
Enone 38 [182.38]	100 mg	0.50 mmol	1.00 eq
DMPU [114.15, $\rho = 1.06$]	212 mg	1.85 mmol	3.70 eq

Isobenzofuranone **37** (140 mg, 0.53 mmol) was dissolved in 15 mL THF. The clear, slightly yellow solution was added dropwise to a solution of freshly made LDA (0.55 mmol) at -78°C in 20 mL THF. The mixture turned immediately bright yellow and turned into a darker yellow during the addition of furanone **37**. After addition of DMPU (221 mg, 1.85 mmol) the resulting yellow solution was stirred another hour at -78°C . Enone **38** (100 mg, 0.50 mmol) was dissolved in 3 mL THF and was added to the yellow anion in a rapid way. After addition, the mixture was allowed to warm up to ambient temperature and was stirred additional 16 h at ambient temperature. In this period of time the yellow solution turned orange and finally dark red. The solution was poured into sat. aq. NH_4Cl -solution (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO_4 . Chromatography (*n*-pentane / Et_2O 3:1 \rightarrow *n*-pentane / Et_2O 1:2) on silica gave 126 mg (0.28 mmol, 44%) of desired tetracycle **129** as amorphous solid.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.59$ (*n*-hexane / MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.45$ (s, 3 H, 9-Me), 1.65 (s, 3H, 9-Me), 2.05 – 2.17 (m, 3H),

2.40 (m, 1H), 2.79 – 2.91 (m, 5H), 3.02 – 3.09 (m, 2H), 3.28 – 3.42 (m, 4H), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.44 (m, 2H), 5.17 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 6.83 – 6.88 (m, 2H), 7.16 – 7.28 (m, 15H), 7.92 – 7.97 (m, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 13.42 (s, 1H), 13.63 (s, 1H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 23.7, 23.8, 27.3, 30.1, 30.7, 30.8, 31.0, 32.3, 32.9, 33.3, 47.2, 51.2, 56.5 (2C), 69.4, 72.1, 73.0, 73.1, 108.8, 108.9, 111.8, 112.2, 117.5, 118.2, 118.5, 119.1, 119.4, 124.2, 124.3, 124.8, 124.9, 125.8, 125.9, 127.1, 127.4, 127.5, 127.7 (2C), 128.3, 128.5, 128.7, 134.0, 135.4, 138.6, 138.8, 141.6 (2C), 154.8 (2C), 155.3 (2C), 205.1, 206.9.

The number of C-Atoms is counting more than the double number of tetracycles **129**. An exact determination is not possible.

NMR showed that in addition to main diastereomers **129** at least one more tautomer was built. An exact determination of signals is not possible.

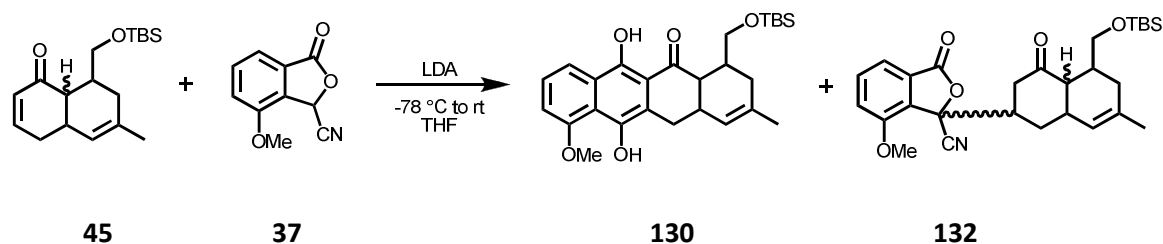
Analytical data is in match with literature.^[45]

Umsatz von Enon **38** mit Sulfon **119** verläuft analog und lieferte Tetracyclus **129** in 32% Ausbeute.

4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6,11-dihydroxy-10-methoxy-2-methyl-4,4*a*,12,12*a*-tetrahydrotetracen-5(3*H*)-one **130**

and

1-(5-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-7-methyl-4-oxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,8*a*-octahydronaphthalen-2-yl)-7-methoxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-carbonitrile **132**



Isobenzofuranone 37 [189.17]	200 mg	1.06 mmol	1.06 eq
Enone 38 [306.52]	306 mg	1.00 mmol	1.00 eq

Isobenzofuranone **37** (200 mg, 1.06 mmol) was dissolved in 15 mL THF. The clear, slightly yellow solution was added dropwise to a solution of freshly made LDA (1.10 mmol) at -78°C in 20 mL THF. The mixture turned immediately bright yellow and turned into a darker yellow during the addition of furanon **37**. The resulting yellow solution was stirred another hour at -78°C. Enone **45** (306 mg, 1.00 mmol) was dissolved in 3 mL THF and was added to the yellow anion in a rapid way. After addition, the mixture was allowed to warm up to ambient temperature and was stirred additional 16 h at ambient temperature. In this period of time the yellow solution turned orange and finally dark red. The solution was poured into sat. aq. NH₄Cl-solution (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. Chromatography (*n*-pentane / Et₂O 3:1 → *n*-pentane / Et₂O 1:2) on silica gave 355.7 mg (0.76 mmol, 76%) of desired tetracycle **130** as a bright yellow amorphous solid and 74.1 mg (0.15 mmol, 15%) of 1,4-product **132** in form of an orange foam. The 1,4-adduct **132** can be converted into tetracycle **130** in 42% yield.

Therefore the 1,4-product **132** was dissolved in THF and cooled down to -78°C. The cold solution was treated with NaHMDS (1 M in THF, 1.2 eq) and was allowed to warm up to ambient temperature. The work-up is analogue.

Combined yields add up to 385.1 mg (0.82 mmol, 82%) in form of bright yellow foam.

NMR showed that in addition to main diastereomers **130** at least one more tautomer was built. An exact determination of signals is not possible.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.62 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = -0.02, 0.00, 0.02, 0.05 (4x s, 4x 3H, 2x SiMe₂), 0.82, 0.85, 0.86 (3x 9H, 3x SiC(CH₃)₃), 1.48 (s, 3H), 1.54 – 1.70 (m, 5H), 2.06 – 2.26 (m, 3H), 2.89 (s br, 6H), 3.15 – 3.42 (m, 2H), 3.54 – 3.58 (m, 3H), 3.97, 3.98 (2x s, 2x 3H, 2x –OMe), 5.19 (s, 1H, H_{olefin}), 5.36 (s, 1H, H_{olefin}), 6.85 – 6.89 (m, 2 H, H_{Ar}), 7.21 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.94 – 7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 8.94, 8.97 (2x s, 2x 1H, H_{Ar}), 13.50 (s, 1H, H_{Ph-OH}), 13.68 (s, 1H, H_{Ph-OH}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = -5.3, -5.2, -3.5, 18.1, 18.4, 23.7, 23.8, 25.8, 26.0, 27.4, 29.9, 30.2, 30.6, 32.1, 33.4, 34.6, 36.9, 46.6, 51.2, 56.4, 61.6, 64.7, 64.9, 108.7, 111.9, 112.2, 117.4, 118.1, 118.2, 118.5, 119.0, 119.3, 124.2, 124.3, 124.8, 124.9, 125.8, 134.1, 135.6, 141.5, 141.6, 142.2, 154.6, 154.7, 155.3, 205.3, 207.2.

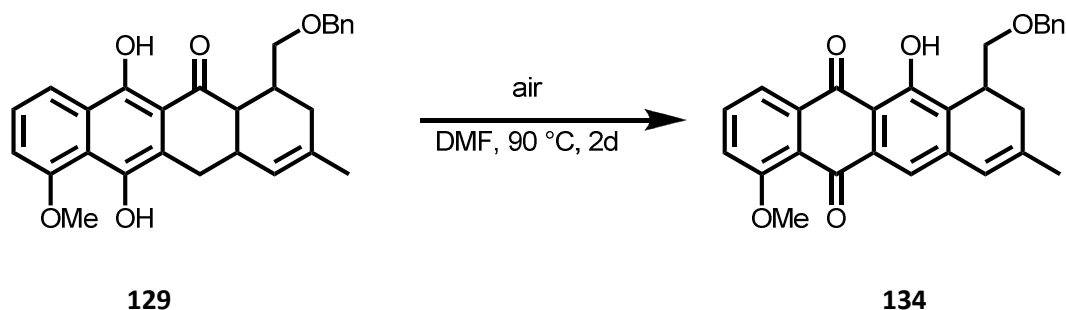
The number of C-Atoms is counting more than the double number of tetracycles **130**. An exact determination is not possible.

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 445 (w), 536 (w), 667 (w), 702 (m), 732 (m), 752 (m), 773 (m), 803 (m), 833 (s), 908 (w), 939 (w), 1006 (w), 1054 (m), 1083 (m), 1141 (w), 1172 (w), 1226(m), 1245 (m), 1277 (w), 1299 (w), 1359 (w), 1384 (m), 1394 (w), 1453 (m), 1577 (w), 1609 (m), 2855 (w), 2884 (w), 2928 (w), 2952 (w), 3425 (w br).

HRMS (ESI+) [C₂₇H₃₆O₅Si+Na]⁺; calcd.: 491.2229, found: 491.2224.

Umsatz von Enon **45** mit Sulfon **119** ist analog und liefert in 33% Ausbeute das gewünschte *Hauser*-Produkt **130** und in 12% Ausbeute das 1,4-Produkt **132**.

7-(((Benzyloxyoxy)methyl)-6-hydroxy-1-methoxy-9-methyl-7,8-dihydrotetracene-5,12-dione

134Tetracycle **129** [444.52]

47.6 mg

107 μ mol

1.00 eq

Tetracycle **129** (47.6 mg, 107 μ mol) were dissolved in 10 mL DMF. The resulting clear yellow solution was stirred at 90 °C for 48 h exposed to air. In this time the solution turned from yellow to orange. The reaction was poured into 100 mL of water and was re-extracted with ethyl acetate (5 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (5 x 100 mL) and brine (50 mL) and were dried over MgSO_4 . After removal of the solvent 46.9 mg (106 μ mol, 99%) of the oxidized product **134** were obtained as an orange powder in sufficient purity for the next step. An analytical pure sample could be obtained by chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 1:1 \rightarrow diethyl ether) on silica.

TLC: R_f (SiO_2) = 0.23 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

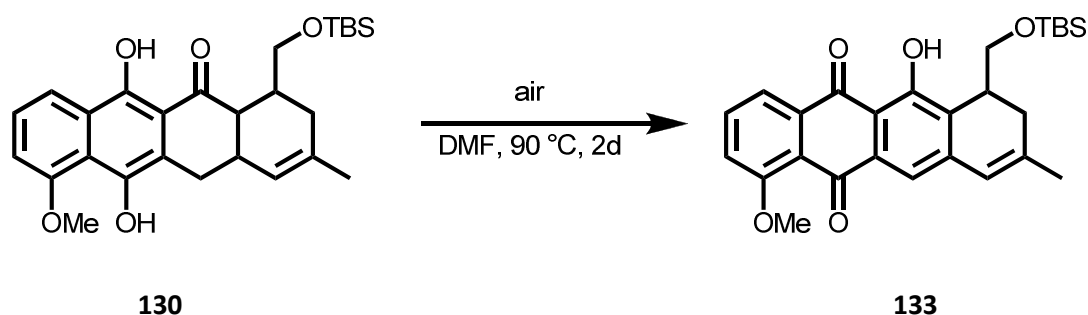
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.87 (s, 3H, 9- CH_3), 2.37 (dd, J = 17.9, 7.6 Hz, 1H, 8- H_a), 2.57 (d, J = 17.9 Hz, 1H, 8- H_b), 3.29 – 3.40 (m, 2 H, 7- $\text{CH}_2\text{-OBn}$), 3.66 – 3.74 (m, 1H, 7-H), 3.96 (s, 3H, 1-OMe), 4.43 (d, J = 12.1 Hz, 1H, O- CH_{2a} -Ph), 4.53 (d, J = 12.1 Hz, 1H, O- CH_{2b} -Ph), 6.20 (s, 1H, 10-H), 7.19 – 7.26 (m, 6H, H_{Ph} , 11-H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 4- H_{Ar}), 7.64 (t, J = 8.2 Hz, 1H, 3- H_{Ar}), 7.89 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H, 2- H_{Ar}), 12.73 (s, 1H, 12- $\text{OH}_{\text{Phenol}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 24.2 (9- CH_3), 30.0 (C8), 30.5 (C7), 56.6 (1- OCH_3), 69.1 (7- CH_2OBn), 72.8 (OCH_2Ph), 114.0 (C5a), 117.3 (C11), 118.3 (C2), 119.5 (C4), 121.7 (C12a), 122.0 (C10), 126.3 (C4a, C6a, C10a o. C11a), 127.6, 127.7, 128.5 (5C, CH_{Ar}),

133.9 (C4a, C6a, C10a o. C11a), 135.0 (C3), 135.9 (C4a, C6a, C10a o. C11a), 138.6 (C_{Ar}), 143.2, 143.3 (C4a, C6a, C10a o. C11a, C10), 159.5 (C6), 160.5 (C1), 182.1 (C12), 187.6 (C5).

Analytical data is in match with literature.^[45]

7-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-hydroxy-1-methoxy-9-methyl-7,8-dihydrotetracene-5,12-dione **133**



Tetracycle **130** [468.66]

4.68 g

10.0 mmol

1.00 eq

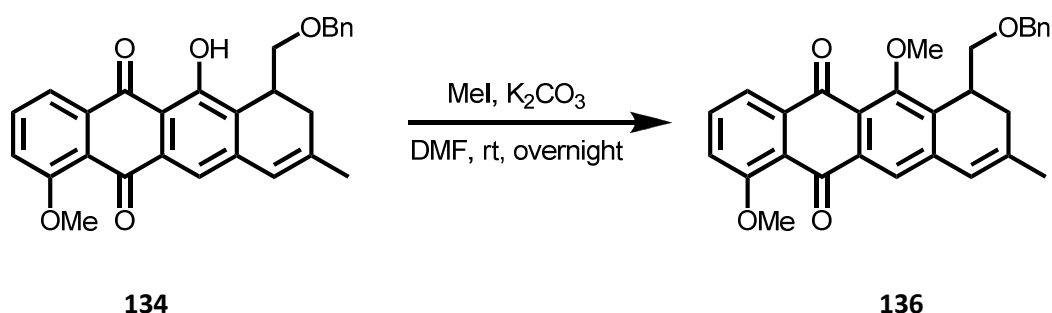
Tetracycle **130** (4.68 g, 10.0 mmol) were dissolved in 200 mL DMF. The resulting clear yellow solution was stirred at 90 °C for 48 h exposed to air. In this time the solution turned from yellow to dark red. The reaction was poured into 500 mL of water and was re-extracted with ethyl acetate (5 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (5 x 100 mL) and brine (100 mL) and were dried over MgSO₄. After removal of the solvent, 4.64 g (9.98 mmol, 99%) of the oxidized product **133** was obtained as a sufficient pure orange powder. An analytical pure sample could be obtained by chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 1:1 → diethyl ether) on silica.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.26 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 0.03, 0.07 (s, 6H, SiMe ₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH ₃) ₃), 1.95 (s, 3H, 9-CH ₃), 2.39 (dd, <i>J</i> = 18.0, 7.6 Hz, 1H, 10-H _a), 2.66 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H, 10-H _b), 3.39 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H, 11-H), 3.49 – 3.60 (m, 2H, 11-CH ₂ -OTBS), 4.00 (s, 3H, 5-OMe), 6.25 (s, 1H, 8-H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.12 Hz, 1H, 4-H _{Ar}), 7.34 (s, 1H, 7-H), 7.64 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 3-H _{Ar}), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, 2-H _{Ar}), 12.74 (s, 1H, 12-OH _{Phenol}).
¹³C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = -5.4, -5.2 (SiMe ₂), 18.4 (SiC(CH ₃) ₃), 24.2 (9-CH ₃), 26.0 (3C, SiC(CH ₃) ₃), 29.4 (C11), 33.2 (C10), 56.6 (11-CH ₂ -OTBS), 62.0 (5-OMe), 113.9 (C1a), 117.3 (C4), 118.1 (C8), 119.4 (C2), 121.7 (C7a), 122.0 (C7), 126.5 (C9), 133.8 (C11a), 134.9 (C3), 135.8 (C8a), 143.2, 143.4 (C5a, C12a), 159.6 (C12), 160.5 (C5), 182.0 (C6), 187.6 (C1).
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 411 (w), 471 (w), 518 (w), 553 (w), 633 (w), 663 (w), 700 (w), 735 (w), 751 (w), 778 (s), 792 (s), 834 (s), 857 (w), 892 (w), 930 (w), 988 (m), 1005 (w), 1037 (w), 1068 (m), 1096 (s), 1150 (s), 1192 (w), 1224 (m), 1251 (m), 1277 (m), 1296 (w), 1336 (s), 1360 (s), 1414 (w), 1444 (w), 1470 (w), 1581 (w), 1605 (m), 1621 (w), 1650 (m), 1666 (w), 2855 (w), 2926 (w), 2951 (w).
HRMS	(ESI+) [C ₂₇ H ₃₂ O ₅ Si+Na] ⁺ ; calcd.: 487.1911, found: 487.1907.

7-(((Benzyloxyoxy)methyl)-1,6-dimethoxy-9-methyl-7,8-dihydrotetracene-5,12-dione

136



Phenol 134 [440.49]	770 mg	1.74 mmol	1.00 eq
Potassium carbonate [138.21]	1.25 g	9.05 mmol	5.20 eq
Methyliodide [141.90; $\rho = 2.28$]	0.55 mL	8.73 mmol	5.00 eq

Benzylether **134** (770 mg, 1.74 mmol) was dissolved in DMF (100 mL). Solid K_2CO_3 (1.25 g, 9.05 mmol) was added. After addition of methyliodide (0.55 mL, 8.73 mmol) the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The suspension turned from orange, to dark brown to yellow. The mixture was poured into 200 mL water. The product was extracted with diethyl ether 4 times (4 x 100 mL). The organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuum. 790 mg (1.73 mmol, 99%) of methylated product **136** were obtained as yellow powder.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.24$ (*n*-hexane / MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.89 (s, 3H, 9-Me), 2.34 (dd, $J = 17.9, 6.8$ Hz, 1H, 8- H_a), 2.63 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, 8- H_b), 3.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 7- $\text{CH}_2\text{-OBn}$), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.39 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, O- $\text{CH}_2a\text{-Ph}$), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, O- $\text{CH}_2b\text{-Ph}$), 6.26 (s, 1H, 10-H), 7.19 – 7.30 (m, 6H, H_{Ar} , 2-H), 7.61 (s, 1H, 11-H), 7.62 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, 3-H), 7.83 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H, 4-H).

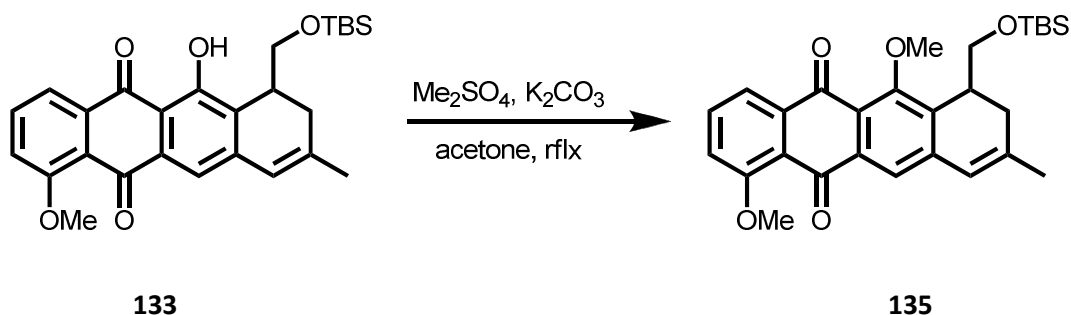
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 24.2 (9- CH_3), 30.0 (C8), 30.5 (C7), 56.7 (1-O CH_3), 69.1 (7- CH_2OBn), 72.8 (O CH_2Ph), 114.0 (C5a), 117.3 (C11), 118.3 (C2), 119.5 (C4), 121.7 (C12a), 122.0 (C10), 126.3 (C4a, C6a, C10a o. C11a), 127.6, 127.7, 128.5 (5C, CH_{Ar}), 133.9 (C4a, C6a, C10a o. C11a), 135.0 (C3), 135.9 (C4a, C6a, C10a o. C11a), 138.6

(C_{Ar}), 143.2, 143.3 (C4a, C6a, C10a o. C11a, C10), 159.5 (C6), 160.5 (C1), 182.1 (C12), 187.7 (C5).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 699 (m), 736 (m), 797 (m), 994 (s), 1016 (s), 1044 (s), 1070 (s), 1096 (s), 1149 (w), 1229 (w), 1272 (s), 1286 (s), 1330 (w), 1446 (w), 1468 (w), 1468 (w), 1579 (s), 1667 (s).

HRMS (ESI+) [C₂₉H₂₆O₅+Na]⁺; calcd.: 477.1672, found: 477.1682.

7-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1,6-dimethoxy-9-methyl-7,8-dihydrotetracene-5,12-dione
135



Phenol 133 [464.63]	4.64 g	9.98 mmol	1.00 eq
Potassium carbonate [138.21]	6.91 g	50.0 mmol	5.00 eq
Dimethylsulfate [126.13; $\rho = 1.33$]	9.50 mL	100 mmol	10.0 eq

TBS-ether **133** (4.64 g, 9.98 mmol) was dissolved in acetone (250 mL). Solid K₂CO₃ (6.91 g, 50 mmol) was added. After addition of dimethylsulfate (12.6 g, 0.10 mol) the mixture was refluxed for 16 h. The suspension was turning from orange, to black to yellow. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc / H₂O 100:100 mL. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. Chromatography (*n*-pentane / diethyl ether

1:1 → diethyl ether) on silica gave 4.73 g (9.90 mmol, 99%) methoxyquinone **135** as yellow amorphous solid.

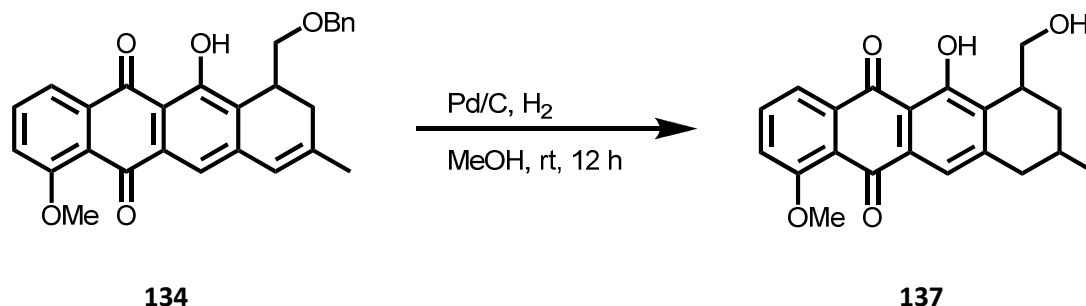
TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.37$ (*n*-hexane / MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = -0.01, 0.01$ (s, 6H, SiMe_2), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.94 (s, 3H, 9- CH_3), 2.34 (dd, $J = 18.1, 6.0$ Hz, 1H, 10- H_a), 2.69 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, 10- H_b), 3.31 – 3.53 (m, 3H, 11-H, 11- $\text{CH}_2\text{-OTBS}$), 3.93 (s, 3H, 12-OMe), 3.99 (s, 3H, 5-OMe), 6.30 (s, 1H, 8-H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 4- H_{Ar}), 7.64 (m, 2H, 2- H_{Ar} , 7- H_{Ar}), 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 2- H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = -5.4, -5.3$ (SiMe_2), 18.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.0 (9- CH_3), 26.0 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.3 (C11), 34.2 (C10), 56.6 (11- $\text{CH}_2\text{-OTBS}$), 62.3, 62.6 (5-OMe, 12-OMe), 116.9 (C4), 119.7 (C2), 120.5 (C8), 121.1 (C1a), 122.0 (C3), 123.0 (C6a), 133.7 (C9), 135.0 (C7), 136.4 (C11a), 137.4 (C8a), 142.2 (2C, C5a, C12a), 158.0 (C12), 159.8 (C5), 182.1 (C6), 182.7 (C1).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 663$ (w), 703 (w), 735 (w), 778 (m), 797 (w), 837 (s), 851 (m), 914 (w), 952 (w), 994 (s), 1044 (m), 1069 (s), 1096 (s), 1150 (w), 1187 (w), 1229 (m), 1273 (s), 1286 (s), 1330 (m), 1361 (w), 1378 (w), 1407 (w), 1445 (w), 1469 (w), 1580 (s), 1669 (s), 2855 (w), 2927 (w), 2952 (w).

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}+\text{Na}]^+$; calcd.: 501.2079, found: 501.2068.

7-(Hydroxymethyl)-1-methoxy-6-hydroxy-9-methyl-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione**137**

Benzylether 134 [440.49]	120 mg	272 μmol	1.00 eq
Pd/C (10 wt%)	58.0 mg	54.5 μmol	0.20 eq

Under argon benzylether **134** (120 mg, 272 μmol) was dissolved in methanol (15 mL). Under argon Palladium on charcoal (10 wt%, 58.0 mg, 54.5 μmol) was added and the mixture was evacuated and then flushed with hydrogen. The procedure of evacuating and flushing with hydrogen was repeated three times. Finally the mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 2 hours. TLC showed after 2 hours remaining starting material, so that the reaction time was extended consecutively to 12 hours. After this time all starting material was consumed and the gas was leaked out. The suspension was filtered through a short pad of celite. The solvent was removed under reduced pressure to obtain 94.8 mg (267 μmol , 98%) of alcohol **137** as greenish yellow foam.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.45 (MTBE).

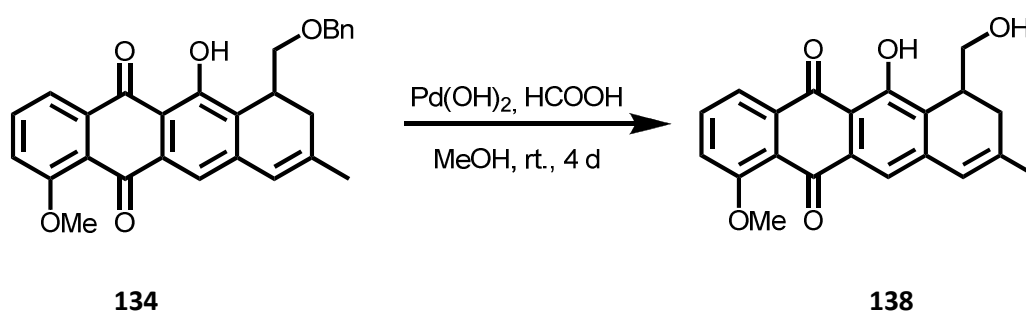
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.10 (t, J = 6.7 Hz, 3H, 9-Me), 2.07 (s, br, OH), 2.16 (m, 1H, 9-H), 2.80 (dt, J = 15.7, 3.0 Hz, 1H, 8-H_a), 3.03 (dd, J = 17.8, 4.0 Hz, 1H, 8-H_b), 3.38 – 3.65 (m, 2H, 10-H), 3.85 (m, 1H, 7-H), 3.92 (d, J = 10.7 Hz, 2H, 7-CH₂-OH), 4.02 (s, 3H, OMe), 7.29 (s, 1H, 11-H), 7.69 (td, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H, 4-H), 7.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H, 2-H), 7.88 (t, J = 6.7 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 23.7 (C9-CH₃), 29.4 (C8), 33.0 (C7), 35.65 (C9), 37.6 (C10), 56.7 (OMe), 66.4 (7-CH₂-OH), 117.2 (C11), 119.8 (C2), 123.9 (C4), 124.4 (2C, C5a,

C11a), 135.1 (C3), 137.9 (C12a), 138.4 (C4a), 146.8 (C11a), 149.1 (C10a), 159.0 (C6), 160.0 (C1), 182.6 (C12), 182.8 (C5).

7-(Hydroxymethyl)-1-methoxy-6-hydroxy-9-methyl-7,8-dihydrotetracene-5,12-dione

138



Benzylether 134 [440.49]	71.5 mg	162 μmol	1.00 eq
Pd(OH)_2 (20 wt% on carbon)	70.1 mg	58.1 μmol	0.36 eq

Benzylether **134** (71.5 mg, 162 μmol) was dissolved in methanol (5 mL). Formic acid (4 mL) was added, followed by Pd(OH)_2 (20 wt% on carbon, 70.1 mg, 58.1 μmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for four days. After this time the mixture was filtered through celite and the filtrate was diluted with toluene. All volatile components were evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in THF and Ca(OH)_2 (2.50 g) was added. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. The suspension was poured into diethyl ether / water (100 / 100 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether three times (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvents were evaporated. The residue was purified by chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 3:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow diethyl ether) on silica to obtain 19.6 mg (44.5 μmol , 27%) of starting material **134** and 16.5 mg (47 μmol , 29%, 40% brsm) of alcohol **138** in form of yellow foams.

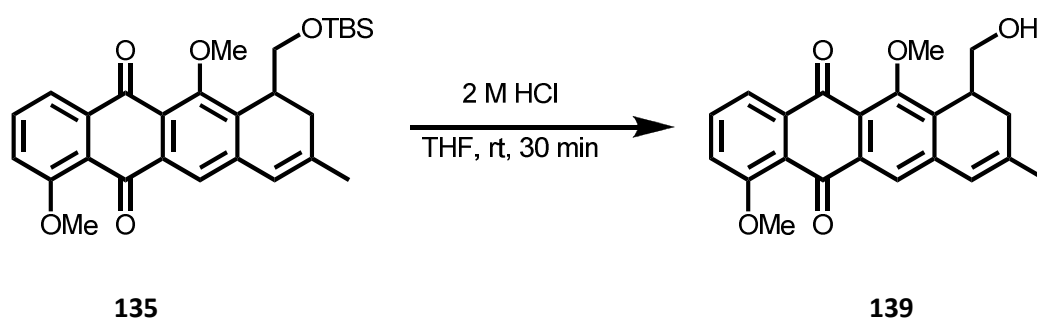
TLC: R_f (SiO₂) = 0.44 (MTBE).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.90 (br, 1H, CH₂OH), 1.98 (s, 3H, C₉-CH₃), 2.52 (m, 2H, 8-H₂), 3.59 (m, 2H, CH₂OH), 3.62 (s, 1H, 7-H), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 6.30 (s, 1H, 10-H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 2-H), 7.41 (s, 1H, 11-H), 7.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H, 3-H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 4-H), 12.89 (s, 1H, C_{Ar}OH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 24.2 (C₉-CH₃), 30.4 (C8), 33.4 (C7), 56.7 (OCH₃), 64.0 (CH₂OH), 114.2 (C5a), 117.6 (C11), 118.4 (C2), 119.5 (C4), 121.7 (C12a), 122.1 (C10), 126.5 (C6a), 134.0 (C10a o. C11a), 135.1 (C3), 135.8 (C4a), 140.2 (2C, C9, C10a o. C11a), 159.6 (C6), 160.6 (C1), 182.1 (C12), 187.8 (C5).

Analytical data is in match with literature.^[45]

7-(Hydroxymethyl)-1,6-dimethoxy-9-methyl-7,8-dihydrotetracene-5,12-dione 139



TBS-ether 135 [478.65]	4.73 g	9.90 mmol	1.00 eq
2M aq. HCl	10.0 mL	20.0 mmol	2.00 eq

TBS-ether **135** (4.73 g, 9.90 mmol) was dissolved in 100 mL THF and 2M HCl (10 mL) was added. After 30 minutes stirring at ambient temperature TLC showed complete conversion. The reaction was poured into sat. aq. NaHCO₃-solution (200 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether three times (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed

with brine (100 mL) and dried over MgSO_4 . Chromatography (*n*-pentane / ethyl acetate 1:2 \rightarrow EtOAc) on silica gave 3.43 g (9.41 mmol, 95%) of the free alcohol **139** in form of yellow amorphous foam.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.32$ (*n*-hexane / EtOAc 1:2).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1.93$ (s, 3H, C9-CH₃), 2.32 (dd, $J = 17.8, 6.8$ Hz, 1H, 8-H_a), 2.61 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, 8-H_b), 3.16 – 3.35 (m, 4H, C7-CH₂-OH, OH, 7-H), 3.84 (s, 3H, C6-OCH₃), 3.92 (s, 3H, C1-OCH₃), 6.40 (s, 1H, 10-H), 7.47 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H, 2-H), 7.48 (s, 1H, 11-H), 7.72 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, 4-H), 7.77 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 3-H).

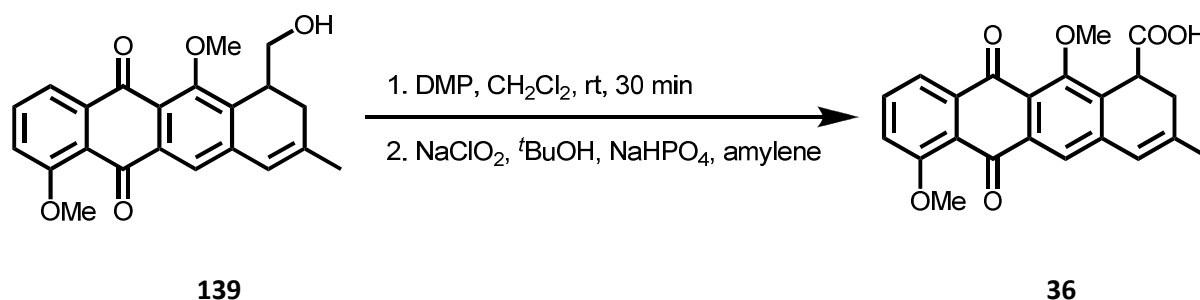
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 23.6$ (C9-CH₃), 28.9 (C8), 33.9 (C7), 56.3 (C1-OCH₃), 61.0 (C7-CH₂OH), 61.9 (C6-OCH₃), 117.8 (C11), 118.7 (C4), 119.2 (C2), 120.0 (C5a o. C12a), 121.2 (C10), 122.4 (C5a o. C12a), 133.6 (C4a, C6a, C10a o. C11a), 135.2 (C3), 135.7, 136.6, 141.1 (C4a, C6a, C10a o. C11a), 142.3 (C9), 157.3 (C6), 159.3 (C1), 181.0, 181.1 (C5, C12).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 397$ (w), 435 (w), 451 (w), 475 (w), 523 (w), 540 (w), 616 (w), 687 (w), 706 (w), 728 (w), 749 (w), 762 (w), 783 (w), 795 (w), 820 (w), 837 (w), 850 (w), 869 (w), 909 (w), 948 (w), 988 (w), 1005 (s), 1025 (s), 1113 (s), 1147 (w), 1191 (w), 1225 (m), 1269 (s), 1313 (w), 1330 (w), 1375 (w), 1408 (w), 1438 (w), 1469 (w), 1575 (s), 1644 (m), 1663 (s), 2838 (w), 2894 (w), 2943 (w), 2975 (w), 3361 (w, br).

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_5 + \text{H}]^+$; calcd.: 365.1384, found: 365.1383.

7,12-Dimethoxy-3-methyl-6,11-dioxo-1,2,6,11-tetrahydrotetracene-1-carboxylic acid

36



Alcohol 139 [364.39]	3.43 g	9.41 mmol	1.00 eq
<i>Dess-Martin</i> reagent [424.14]	5.19 g	12.2 mmol	1.30 eq
Sodium phosphate dibasic [141.96]	1.12 g	9.41 mmol	1.00 eq
Amylene [70.13, $\rho = 0.66$]	10.0 mL	Exc.	Exc.
Sodium chlorite [90.44] (80%)	3.21 g	28.2 mmol	3.00 eq

Alcohol **139** (3.43 g, 9.41 mmol) was dissolved in dichloromethane (250 mL). The solution was cooled down to 0 °C and *Dess-Martin* reagent (5.19 g, 12.2 mmol) was added. The suspension turned from orange to yellow. After 30 minutes, TLC showed complete consumption of alcohol **139**, whereafter the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃-solution (100 mL) and aq. Na₂S₂O₃ (150 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to obtain an orange foam. Because of instability the aldehyde was used without further purification.

The orange foam was dissolved in 100 mL ^tBuOH and 5 mL water was added. After addition of solid Na₂HPO₄ (1.12 g, 9.41 mmol), amylene (10 mL) was added. The mixture was cooled down to 0 °C and NaClO₂ (80%, 3.21 g, 28.2 mmol), dissolved in 5 mL H₂O, was added dropwise. The reaction was stirred at ambient temperature for one hour. TLC showed incomplete conversion of the aldehyde, so that additional NaClO₂ (300 mg, 2.8 mmol) was added. Additional 15 min at ambient temperature resulted in complete conversion. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAc (150 mL) and water (150 mL). The acid **36** was extracted with sat. aq. NaHCO₃-solution (5 x 150 mL). The combined aqueous layers were acidified with 37% HCl and bright

yellow acid **36** precipitated. The aqueous suspension was extracted with EtOAc (5 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), and dried over MgSO₄. Removal of solvent under reduced pressure gave 2.76 g (7.34 mmol, 78% over 2 steps) of acid **36** as yellow powder pure enough for the next step.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.36 (EtOAc).

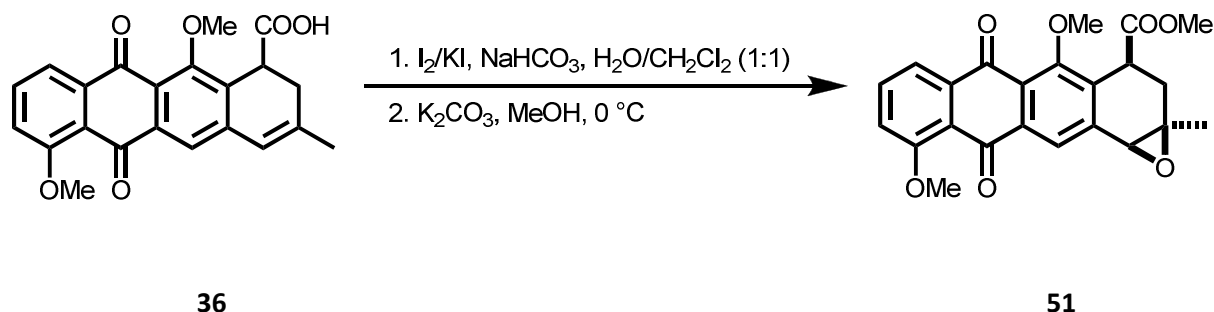
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.94 (s, 3H, C3-CH₃), 2.57 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 1H, 2-H_a), 2.74 (dd, J = 17.8, 1.7 Hz, 1H, 2-H_b), 3.80 (s, 3H, C12-OCH₃), 3.93 (s, 3H, C7-OCH₃), 4.15 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H, 1-H), 6.48 (s, 1H, 4-H), 7.51 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, 8-H), 7.57 (s, 1H, 5-H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, 10-H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 9-H), 12.60 (bs, 1H, COOH).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-d₆) δ = 23.3 (C3-CH₃), 31.2 (C2), 36.7 (C1), 56.4 (C7-OCH₃), 61.5 (C12-OCH₃), 118.0 (C8), 118.8 (C10), 119.1 (C5), 120.1 (C6a), 121.8 (C4), 122.3 (C11a), 131.3 (C12a), 135.4 (C9), 136.1 (C5a), 136.6 (C10a), 141.0 (C4a), 142.6 (C3), 157.5 (C12), 159.4 (C7), 173.7 (COOH), 181.05, 181.14 (C6, C11).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 389 (m), 447 (m), 465 (w), 481 (w), 528 (m), 543 (m), 572 (w), 633 (w), 666 (w), 702 (m), 739 (s), 785 (w), 836 (m), 854 (w), 910 (w), 929 (w), 990 (w), 1036 (w), 1065 (w), 1115 (w), 1149 (w), 1188 (w), 1226 (w), 1269 (m), 1316 (w), 1332 (w), 1371 (w), 1408 (w), 1440 (w), 1470 (w), 1581 (s), 1665 (m), 1700 (w), 2839 (w), 2937 (w).

HRMS (ESI+) [C₂₂H₁₈O₆+Na]⁺; calcd.: 401.0996, found: 401.0990.

(1*aR*, 3*S*, 11*bS*)-Methyl-4,9-dimethoxy-1*a*-methyl-5,10-dioxo-1*a*,2,3,5,10,11*b*-hexahydrotetraceno[1,2-*b*]oxirene-3-carboxylate **51**

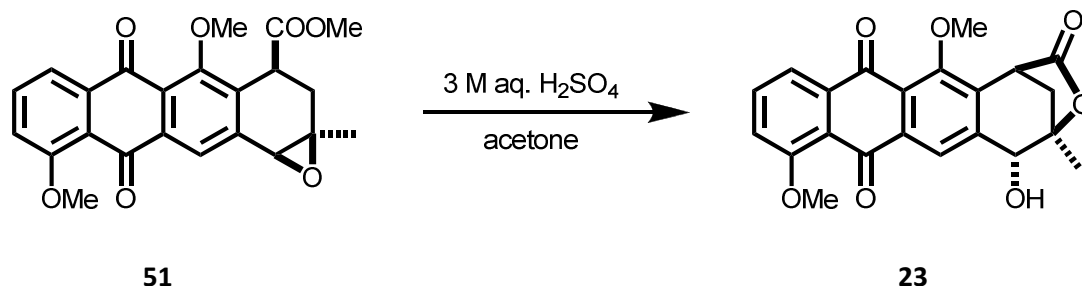


Acid 36 [378.37]	2.76 g	7.34 mmol	1.00 eq
NaHCO ₃ [84.00]	1.30 g	15.4 mmol	2.10 eq
Iodine [253.81]	3.54 g	13.9 mmol	1.90 eq
Potassium iodide [166.00]	5.85 g	35.2 mmol	4.40 eq
Potassium carbonate [138.20]	2.43 g	17.6 mmol	3.00 eq

Acid **36** (2.76 g, 7.34 mmol) was dissolved in 250 mL CH₂Cl₂. 200 mL water, and solid NaHCO₃ (1.30 g, 15.4 mmol) was added. The mixture was cooled down to 0 °C and stirred vigorously. At 0 °C 50 mL of an aqueous solution of KI (5.85 g, 35.2 mmol) and I₂ (3.54 g, 13.9 mmol) was added while the reaction was stirred vigorously. The mixture was cut off from any light and stirred for 4 hours at ambient temperature in absolute darkness. When TLC showed complete conversion, the excessive iodine was quenched with sat. aq. Na₂S₂O₃-solution (250 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane several times (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL) and dried over MgSO₄. Removal of solvent under reduced pressure gave a sticky orange oil. The oil was transferred into a brown-glass flask and was then dissolved in a mixture of MeOH / THF 200:100 mL. The solution was cooled down to 0 °C and solid K₂CO₃ (2.43 g, 17.6 mmol) was added at 0 °C. The mixture turned black and stirred for additional 2 h at 0 °C. The reaction was poured into water (200 mL) and extracted several times with EtOAc (100 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL) and dried over MgSO₄. After removal of solvent and chromatography (*n*-pentane / EtOAc 1:1 → 1:2) on silica, 2.78 g (6.82 mmol, 93%) of the epoxide **51** were obtained as yellow solid.

TLC:	R_f (SiO ₂) = 0.64 (<i>n</i> -hexane / EtOAc 1:2).
¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 1.58 (s, 3H, 9-CH ₃), 1.84 (dd, J = 14.7, 5.9 Hz, 1H, 8-H _a), 3.01 (dd, J = 14.7, 1.3 Hz, 1H, 8-H _b), 3.62 (s, 3H, COOMe), 3.80 (s, 1H, 10-H), 3.91 (s, 3H, 1-OMe), 4.04 (s, 3H, 6-OMe), 4.22 (dd, J = 5.9, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (m, 1H, 2-H _{Ar}), 7.70 (m, 1H, 3-H _{Ar}), 7.89 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, 4-H _{Ar}), 8.13 (s, 1H, 11-H).
¹³C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = 21.1 (9-CH ₃), 30.2 (C8), 36.5 (C7), 52.6 (COOCH ₃), 56.7 (1-OMe), 58.8 (C10), 61.4 (C9), 62.5 (6-OMe), 117.3 (C2), 119.9 (C4), 120.9 (C12a), 123.9 (C11), 124.6 (C5a), 134.3 (C6a), 135.3 (C3), 136.1 (C11a), 137.2 (C4a), 141.1 (C10a), 158.3 (C6), 160.0 (C1), 173.5 (COOMe), 182.0 (C12), 182.6 (C5).
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 394 (w), 462 (w), 486 (w), 510 (w), 526 (w), 648 (w), 678 (w), 709 (m), 733 (s), 789 (w), 830 (w), 848 (w), 875 (w), 906 (w), 936 (w), 993 (m), 1037 (w), 1066 (w), 1081 (w), 1122 (w), 1201 (s), 1222 (s), 1251 (s), 1273 (s), 1309 (m), 1332 (m), 1378 (w), 1394 (w), 1446 (m), 1466 (w), 1585 (s), 1669 (s), 1731 (s), 2853 (w), 2924 (w).
HRMS	(ESI+) [C ₂₃ H ₂₀ O ₇ +Na] ⁺ ; calcd.: 431.1101, found: 431.1099.

(7*S,10*R**,11*R**)-11-Hydroxy-7,10-methano-1,6-dimethoxy-10-methyl-10,11-dihydro-7*H*-9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-5,8,13-trione** **23**



Epoxide 51 [408.40]	322 mg	0.78 mmol	1.00 eq
H ₂ SO ₄ (3M in water)	0.90 mL	2.36 mmol	3.00 eq

Epoxide **51** (322 mg, 0.78 mmol) was dissolved in acetone (50 mL) and cooled down to 0°C. 3 M aq. H₂SO₄ (0.90 mL, 2.36 mmol, 3 eq) was added dropwise to this solution. The mixture was warmed up to ambient temperature and stirred for 16 h. Afterwards the mixture was poured into aq. pH7-buffer (100 mL) / ethyl acetate (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate three times (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), and dried over MgSO₄. The solids were filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (*n*-pentane / EtOAc 2:1 -> 1:1 -> 1:2) on silica to obtain 217 mg (0.55 mmol, 70%) of hydroxylactone **23** as orange yellow foam.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.25 (MTBE).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.59 (s, 3H, C10-Me), 2.15 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C7-CH_{2a}-C10), 2.42 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H, C7-CH_{2b}-C10), 4.89 (s, 3H, C1-OMe), 3.92 (s, 3H, C6-OMe), 4.18 (d, J = 4.7 Hz, 1H, 7-H), 4.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 10-H), 6.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 11-OH), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H, 3-H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H, 4-H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H, 3-H), 8.05 (s, 1H, 12-H).

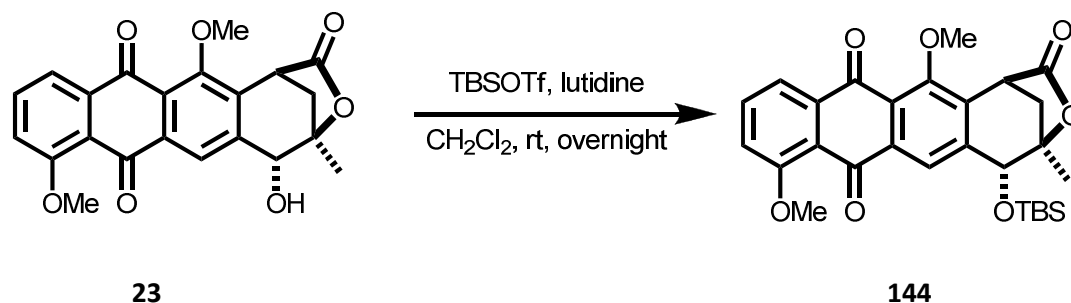
¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 21.7 (10-CH₃), 34.1 (7-CH₂-10), 56.4 (1-OMe), 62.5 (6-OMe), 70.0 (C11), 86.0 (C7), 118.2 (C12), 118.8 (C4), 120.0 (C12a), 123.6 (C5a),

124.9 (C2), 135.2, 135.5, 136.0, 136.4 (C4a, 6a, 11a, 12a), 145.0 (C3), 155.1 (C6), 159.5 (C1), 174.9 (C9), 180.5 (C13), 181.3 (C5).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 545 (w), 732 (w), 790 (w), 836 (w), 929 (w), 992 (m), 1042 (m), 1109 (w), 1230 (s), 1273 (s), 1332 (w), 1375 (w), 1404 (w), 1444 (w), 1583 (m), 1670 (s), 1735 (w), 1776 (w), 2932 (w), 3460 (w, br).

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_7+\text{Na}]^+$; calcd.: 417.0945, found: 417.0940.

(7*S,10*R**,11*R**)-11-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,10-methano-1,6-dimethoxy-10-methyl-10,11-dihydro-7*H*-9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-5,8,13-trione** **144**



Hydroxylactone 23 [394.37]	56.1 mg	142 μmol	1.00 eq
TBSOTf [264.34, $p = 1.15$]	0.20 mL	709 μmol	5.00 eq
2,6-lutidine [107.16, $p = 0.96$]	0.20 mL	1.42 mmol	10.0 eq

Hydroxylactone **23** (56.1 mg, 142 μmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL) and cooled down to 0 °C. 2,6-Lutidine (0.2 mL, 1.41 mmol) was added, followed by addition of TBSOTf (0.2 mL, 709 μmol). The resulting orange solution was stirred overnight and was then poured into sat. aq. NH_4Cl -solution (50 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2

three times (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuum. After flash chromatography (*n*-pentane / Et_2O 3:1 \rightarrow 1:1) of the residue on silica 68.6 mg (135 μmol , 95%) of silylated lactone **144** were obtained as yellow powder.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.70$ (MTBE).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.27, 0.36$ (2x s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.65 (s, 3H, 10-Me), 2.26 (ddd, $J = 12.0, 4.8, 1.0$ Hz, 1H, 7- CH_2 -10), 2.39 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, 7- CH_2 -10), 4.02, 4.05 (2x s, 2x 3H, 1-OMe, 6-OMe), 4.35 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, 7-H), 4.67 (s, 1H, 11-H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 2-H), 7.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 4-H), 8.16 (s, 1H, 12-H).

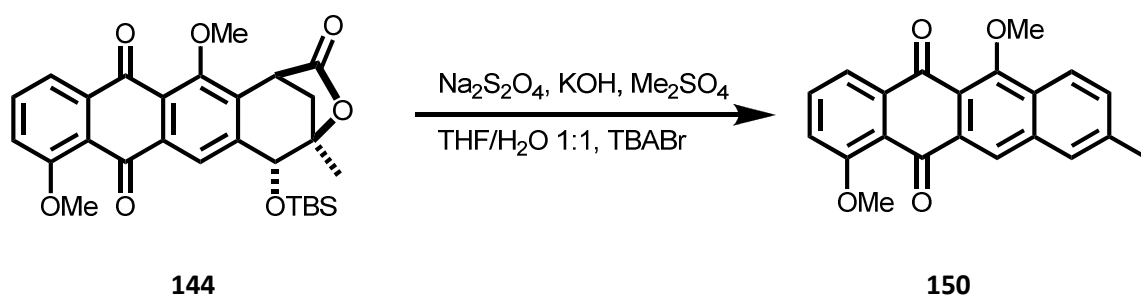
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = -3.5, -3.0$ (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 23.3 (10- CH_3), 26.0 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 35.2 (7- CH_2 -10), 39.7 (C7), 56.8 (1-OMe), 63.3 (6-OMe), 72.3 (C11), 86.1 (C10), 117.4 (C2), 120.0 (C4), 120.8 (C13a), 124.4 (C5a), 126.1 (C12), 135.5 (C3), 136.0, 136.5, 137.2 (C4a, C6a, C11a), 144.2 (C12a), 156.4 (C6), 160.3 (C1), 175.5 (C8), 181.5 (C13), 182.3 (C5).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 413$ (w), 740 (w), 782 (w), 843 (m), 932 (w), 990 (w), 1096 (s), 1188 (w), 1228 (m), 1274 (m), 1327 (m), 1382 (w), 1410 (W), 1465 (m), 1586 (m), 1672 (m), 1735 (w), 1783 (s), 2856 (W), 2930 (w).

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Si}+\text{Na}]^+$; calcd.: 531.1810, found: 531.1820.

1,6-Dimethoxy-9-methyltetracene-5,12-dione

150



Silylated lactone 144 [508.64]	33.0 mg	64.9 μmol	1.00 eq
TBABr [322.37]	10.0 mg	31.0 μmol	0.50 eq
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ [174.11]	56.5 mg	324 μmol	5.00 eq
Potassium hydroxide [56.11] (tech. 85%)	18.2 mg	324 μmol	5.00 eq
Dimethylsulfate [126.13, $\rho = 1.33$]	Exc.	Exc.	Exc.

Anthrachinone **144** (33 mg, 65 μmol) was dissolved in 5 mL THF. Tetra-*n*-butylammonium bromide (10 mg, 33 μmol) was added, followed by addition of 1 mL water. The system was stirred vigorously and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (57 mg, 0.32 mmol), dissolved in 2 mL water, was added. The yellowish solution turned deep red. After 30 minutes KOH (18.2 mg, 0.32 mmol), dissolved in 2 mL water, was added. The solution turned black. After 30 minutes Me_2SO_4 (0.2 mL) was added. The reaction was stirred until the colour changed from black to orange. The orange solution was poured into water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . After flash chromatography on silica, 15.2 mg (46 μmol , 70%) of anthracene **150** were obtained as yellow solid.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.30$ (*n*-hexane / MTBE 1:2).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.55$ (s, 3H, 9-Me), 4.05 (s, 3 H, 6-OMe), 4.13 (s, 3H, 1-OMe), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 4-H), 7.49 (dd, $J = 8.6$, 1.4 Hz, 1H, 2-H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 3-H), 7.80 (s, 1H, 11-H), 7.97 (dd, $J = 7.7$, 0.9 Hz, 1H, 8-H), 8.28 (d, $J = 8.7$ Hz,

1H, 7-H), 8.49 (s, 1H, 10-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.9 (9-Me), 56.7 (1-OMe), 63.1 (6-OMe), 117.0 (C2), 119.0 (C12a), 119.9 (C4), 122.2 (C11a), 124.5 (C11), 124.8 (C7), 129.3 (C10), 129.5 (C5a), 131.4 (C8), 132.7 (C9), 135.1 (C3), 136.6 (C11a), 138.4 (C6a), 140.4 (C4a), 159.3 (C1), 160.2 (C6), 182.5, 182.8 (C5, C12).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 399 (w), 447 (w), 493 (w), 533 (w), 556 (w), 583 (w), 626 (w), 703 (w), 745 (m), 767 (w), 780 (m), 810 (w), 837 (w), 849 (w), 862 (w), 918 (w), 963 (w), 999 (s), 1053 (w), 1125 (w), 1163 (w), 1234 (s), 1259 (s), 1279 (w), 1299 (w), 1331 (w), 1367 (w), 1407 (w), 1425 (w), 1475 (w), 1530 (w), 1582 (m), 1621 (w), 1668 (m), 1695 (w), 2846 (w), 2942 (w), 2977 (w), 3272 (w).

HRMS (ESI+) [C₂₁H₁₆O₄Si+H]⁺; calcd.: 333.1121, found: 333.1118.

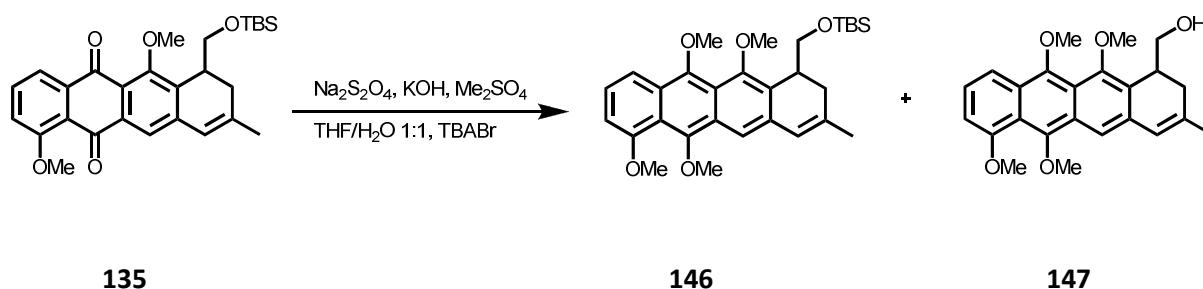
tert-Butyldimethyl-((6,7,11,12-tetramethoxy-3-methyl-1,2-dihydrotetracen-1-yl)methoxy)-silane

146

and

(6,7,11,12-Tetramethoxy-3-methyl-1,2-dihydrotetracen-1-yl)methanol

147



TBS-ether 135 [478.65]	174 mg	363 μmol	1.00 eq
TBABr [322.37]	59.0 mg	182 μmol	0.50 eq

Na ₂ S ₂ O ₄ [174.11]	380 mg	2.18 mmol	6.00 eq
Potassium hydroxide [56.11] (tech. 85%)	612 mg	10.9 mmol	30.0 eq
Dimethylsulfate [126.13, $\rho = 1.33$]	1.00 mL	10.9 mmol	30.0 eq

Anthrachinone **135** (174 mg, 363 μ mol) was dissolved in 15 mL THF. Tetrabutylammonium bromide (59 mg, 182 μ mol) was added, followed by addition of 3 mL water. The system was stirred vigorously and Na₂S₂O₄ (380 mg, 2.18 mmol), dissolved in 8 mL water, was added. The yellowish solution turned deep red. After 30 minutes KOH (612 mg, 10.9 mmol), dissolved in 8 mL water, was added. The solution turned black. After 30 minutes Me₂SO₄ (1.00 mL, 10.9 mmol) was added. The reaction was stirred until the colour changed from black to orange. The orange solution was poured into water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. After flash chromatography on silica 36.6 mg (72 μ mol, 20%) of anthracene **146** and 72.5 mg (184 μ mol, 51%) of desilylated anthracene **147** were obtained as yellow foams.

*Analytical data for TBS-ether **146**:*

TLC: R_f (SiO₂) = 0.75 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.07, 0.09 (2x s, 6H, SiMe₂), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.98 (s, 3H, 9-CH₃), 2.42 (dd, J = 17.2, 5.9 Hz, 1H, 8-H_a), 2.71 (d, J = 17.4 Hz, 1H, 8-H_b), 3.53 (q, J = 10.7 Hz, 2H, CH₂-OTBS), 3.93 (s, 3H, 6-OMe), 3.97 (s, 6H, 5-OMe, 12-OMe), 4.05 (s, 3H, 1-OMe), 6.44 (s, 1H, 10-H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 4-H), 7.33 (t, J = 8.3 Hz, 1H, 3-H), 7.74 (s, 1H, 11-H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = -5.3, -5.1 (SiMe₂), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 24.2 (9-Me), 26.1 (3C, SiC(CH₃)₃), 29.8 (C8), 35.0 (-CH₂-OTBS), 56.3 (1-OMe), 62.8 (6-OMe), 63.3 (12-OMe), 64.3 (5-OMe), 104.2 (C2), 114.7 (C4), 115.6 (C11), 118.5 (C12a), 119.7 (C6a), 123.2 (C10), 125.0 (C3), 125.6 (C5a), 128.1 (C4a), 128.2 (C9), 133.3 (C10a), 137.7 (C11a), 147.1 (C5), 148.9 (C12), 152.1 (C6), 156.2 (C1).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 778 (w), 838 (m), 890 (w), 961 (w), 1005 (w), 1068 (s), 1094 (s), 1184 (w), 1255 (w), 1319 (w), 1364 (s), 1396 (w), 1454 (w), 1523 (w), 1560 (w), 1583

(w), 1618 (w), 1669 (w), 1724 (w), 2856 (w), 2930 (m), 2954 (m).

HRMS (ESI+) [$C_{30}H_{40}O_5Si+Na$]⁺; calcd.: 531.2537, found: 531.2548.

Analytical data for free alcohol 147:

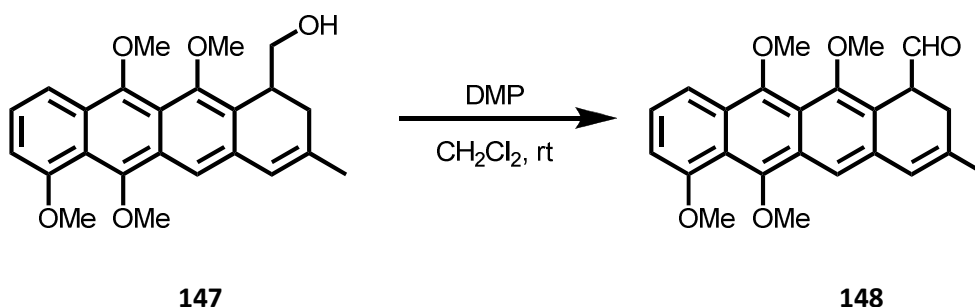
TLC: R_f (SiO₂) = 0.26 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.96 (s, 3H, 9-CH₃), 2.36 (s, br, 1H, OH), 2.42 (d, J = 15.9 Hz, 1H, 8-H_b), 2.48 - 2.56 (m, 1H, 8-H_a), 3.68 (m, 2H, CH₂-OTBS), 3.94 (s, 3H, 6-OMe), 3.96 (s, 3H, 12-OMe), 3.98 (s, 3H, 5-OMe), 4.05 (s, 3H, 1-OMe), 6.45 (s, 1H, 10-H), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 7.79 (s, 1H, 11-H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 24.0 (9-Me), 30.9 (C8), 34.9 (-CH₂-OTBS), 56.2 (1-OMe), 62.5 (6-OMe), 63.2 (12-OMe), 65.8 (5-OMe), 104.2 (C2), 115.2 (C4), 115.4 (C11), 118.5 (C12a), 119.4 (C6a), 123.1 (C10), 125.1 (C3), 125.2 (C5a), 128.0 (C4a), 128.3 (C9), 132.6 (C10a), 137.3 (C11a), 146.9 (C5), 148.9 (C12), 151.9 (C6), 156.1 (C1).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 480 (w), 523 (w), 734 (m), 760 (w), 785 (w), 818 (w), 892 (w), 960 (w), 1002 (w), 1063 (s), 1119 (w), 1150 (w), 1183 (w), 1256 (w), 1318 (m), 1362 (s), 1397 (w), 1449 (m), 1522 (w), 1559 (w), 1617 (w), 1651 (w), 2834 (w), 2929 (w), 3435 (w, br).

HRMS (ESI+) [$C_{24}H_{26}O_5+Na$]⁺; calcd.: 417.1672, found: 417.1679.

1,5,6,12-Tetramethoxy-9-methyl-7,8-dihydrotetracene-7-carbaldehyde 148

Alcohol 147 [394.46]	205 mg	519 μmol	1.00 eq
<i>Dess-Martin</i> reagent [424.14]	264 mg	622 μmol	1.20 eq

Alcohol **147** (205 mg, 519 μmol) was dissolved in dichloromethane (15 mL). The solution was cooled down to 0 °C and *Dess-Martin* reagent (264 mg, 622 μmol) was added. The suspension was stirred vigorously for an hour. After 60 minutes TLC showed incomplete consumption of alcohol **147**, so additional 26 mg of DMP (+ 0.12 eq) were added and the reaction was stirred for additional 30 minutes. TLC showed complete conversion, whereafter the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 -solution (100 mL) and aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL). The layers were separated and the aqueous layers were extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. Chromatography on silica of the residual resin gave 109 mg (278 μmol , 53%) of aldehyde **148** as bright orange foam.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.44$ (*n*-hexane / MTBE 1:1).

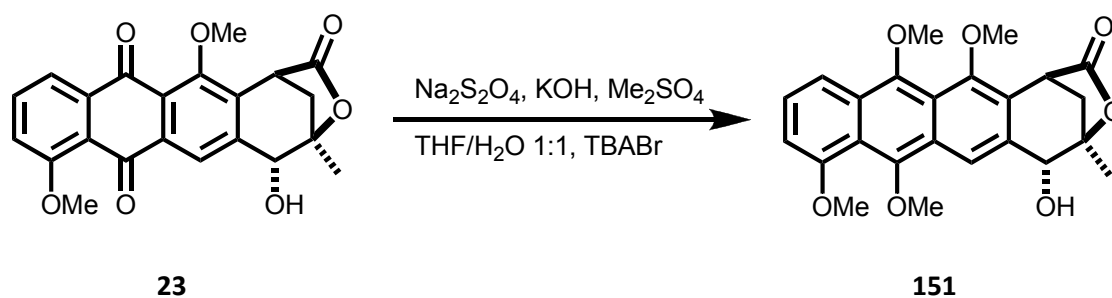
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.00 (s, 3H, 9-Me), 2.50 (dd, J = 16.8, 6.9 Hz, 1H, 8- H_a), 2.80 (dd, J = 17.1, 3.3 Hz, 1H, 8- H_b), 3.89 (s, 3H, 1-OMe), 3.98 (s, 6H, 5-OMe, 12-OMe), 4.05 (s, 3H, 6-OMe), 6.43 (s, 1H, 10-H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 7.82 (s, 1H, 11-H), 7.97 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H, 4-H), 9.67 (d, J = 0.6 Hz, 1H, CHO).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 23.7 (9-Me), 28.5 (C8), 46.2 (C7), 56.2 (1-OMe), 62.1 (6-OMe), 63.26 (5-OMe), 63.33 (12-OMe), 104.5 (C2), 115.4 (C4), 115.5 (C11), 118.9 (C12a), 119.2 (C6a), 120.1 (C5a), 123.5 (C10), 125.3 (C3), 128.2 (C4a), 125.5 (C9), 132.3 (C10a), 137.6 (C11a), 147.2 (C5), 149.0 (C12), 152.6 (C6), 156.2 (C1), 200.1 (CHO).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 734 (w), 761 (w), 785 (w), 816 (w), 891 (w), 960 (w), 979 (w), 995 (w), 1066 (s), 1089 (w), 1120 (w), 1151 (w), 1186 (w), 1264 (w), 1318 (w), 1364 (s), 1397 (w), 1450 (w), 1524 (w), 1524 (w), 1561 (w), 1618 (w), 1722 (w), 2836 (w), 2930 (w).

HRMS (ESI+) [C₂₄H₂₄O₅+Na]⁺; calcd.: 415.1516, found: 415.1514.

(7*S,10*R**,11*R**)-11-Hydroxy-7,10-methano-1,5,6,13-tetramethoxy-10-methyl-10,11-dihydro-7*H*-9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-8-one** **151**



Hydroxylactone 23 [508.64]	240 mg	0.61 mmol	1.00 eq
TBABr [322.37]	100 mg	0.30 mmol	0.50 eq
Na ₂ S ₂ O ₄ [174.11]	1.06 g	6.08 mmol	10.0 eq
Potassium hydroxide [56.11] (tech. 85%)	1.02 g	18.3 mmol	30.0 eq
Dimethylsulfate [126.13, ρ = 1.33]	2.00 mL	18.3 mmol	30.0 eq

Hydroxylactone **23** (240 mg, 0.61 mmol) was dissolved in 5 mL THF. Tetra-*n*-butylammonium bromide (100 mg, 0.30 mmol) was added, followed by addition of 1 mL water. The system was stirred vigorously and Na₂S₂O₄ (1.06 g, 6.08 mmol), dissolved in 2 mL water, was added. The yellowish solution turned deep red. After 30 minutes KOH (1.02 g, 18.3 mmol), dissolved in 2 mL water, was added. The solution turned black. After 30 minutes Me₂SO₄ (2 mL, 18.3 mmol) was added. The reaction was stirred until the colour changed from black to orange. The orange solution was poured into water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. After flash chromatography on silica, 227 mg (0.54 mmol, 88%) of anthracene **151** were obtained as orange foam.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.08 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

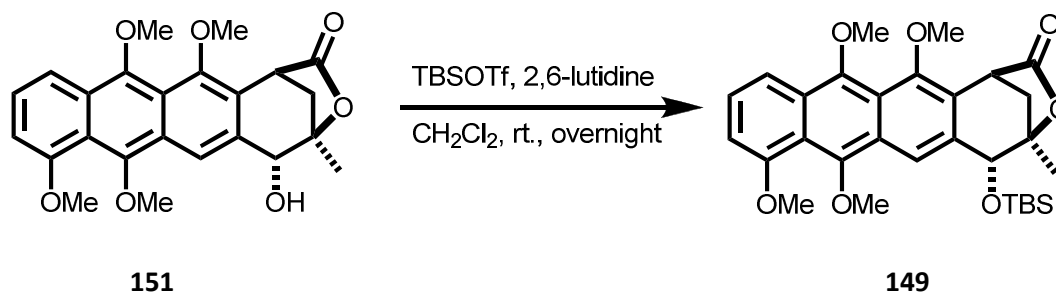
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.69 (s, 3H, 10-Me), 2.31 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H, C7-CH₂-C10), 2.50 (d, J = 12.1 Hz, 1H, C7-CH₂-C10), 3.90, 3.93, 4.00, 4.05 (4x s, 4x 3H, 1-OMe, 5-OMe, 6-OMe, 13-OMe), 4.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H, 7-H), 4.81 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 11-H), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H, 3-H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 4-H), 8.38 (s, 1H, 12-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 22.1 (10-CH₃), 35.4 (7-CH₂-10), 39.8 (C7), 56.0 (1-OMe), 63.3, 63.4, 63.6 (5-OMe, 6-OMe, 13-OMe), 71.4 (C11), 86.3 (C10), 104.3 (C2), 115.2 (C4), 118.4 (C5a), 119.3 (C13a), 121.9 (C12), 128.9, 127.6, 125.7, 124.5 (C4a, C12a, C11a, C6a), 134.4 (C3), 147.3 (C13), 148.7 (C5), 150.7 (C6), 155.9 (C1), 176.4 (C8).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 531 (w), 648 (w), 730 (s), 774 (w), 816 (W), 858 (w), 911 (s), 931 (m), 974 (w), 994 (w), 1055 (w), 1088 (s), 1112 (w), 1159 (w), 1188 (w), 1228 (w), 1257 (w), 1321 (w), 1362 (s), 1397 (w), 1432 (w), 1450 (m), 1524 (w), 1560 (m), 1621 (w), 1775 (m), 2838 (w), 2934 (w), 3453 (w, br).

HRMS (ESI+) [C₂₄H₂₄O₇+Na]⁺; calcd.: 447.1414, found: 447.1417.

(7*S,10*R**,11*R**)-11-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,10-methano-1,5,6,13-tetramethoxy-10-methyl-10,11-dihydro-7*H*-9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-8-one** **149**



Hydroxylactone 151 [538.70]	322 mg	759 μmol	1.00 eq
TBSOTf [264.34, $p = 1.15$]	0.90 mL	3.79 mmol	5.00 eq
2,6-lutidine [107.16, $p = 0.96$]	0.90 mL	7.59 mmol	10.0 eq

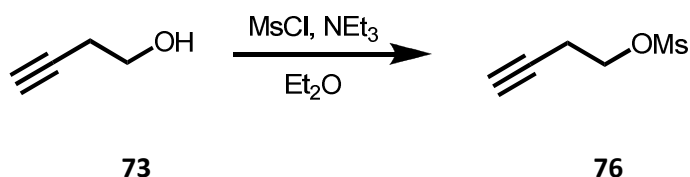
Hydroxylactone **151** (322 mg, 759 μmol) was dissolved in dichloromethane (50 mL) and cooled down to 0 °C. 2,6-Lutidine (0.9 mL, 7.59 mmol) was added, followed by addition of TBSOTf (0.9 mL, 3.79 mmol). The resulting bright yellow solution was stirred overnight and then poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (100 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 three times (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuum. After flash chromatography (*n*-pentane / Et_2O 5:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 1:1) on silica, 301.2 mg (559 μmol , 74%) of silylated lactone **149** were obtained as bright yellow powder.

TLC: R_f (SiO_2) = 0.55 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.29, 0.32 (2x s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.70 (s, 3H, 10-Me), 2.30 (ddd, J = 11.1, 4.9, 0.9 Hz, 1H, 7- CH_2 -10), 2.60 (d, J = 11.9 Hz, 1H, 7- CH_2 -10), 4.01, 4.04, 4.06 (3x s, 4x 3H, 1-OMe, 5-OMe, 6-OMe, 13-OMe), 4.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 7-H), 4.89 (s, 1H, 11-H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 2-H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H, 4-H), 8.30 (s, 1H, 12-H).

¹³C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = -3.6, -2.9 (2C, Si(CH ₃) ₂), 18.2 (SiC(CH ₃) ₃), 23.6 (10-Me), 26.0 (3C, SiC(CH ₃) ₃), 35.6 (7-CH ₂ -10), 40.1 (C7), 56.2 (1-OMe), 63.4, 63.6, 63.7 (3C, 5-OMe, 6-OMe, 13-OMe), 72.9 (C11), 86.4 (C10), 104.4 (C2), 115.4 (C4), 118.6 (C5a), 119.3 (C13a), 122.6 (C4), 124.6, 125.7, 127.6, 129.1 (4C, C4a, C6a, C11a, C12a), 134.0 (C3), 147.4 (C13), 149.3 (C5), 150.9 (C6), 156.1 (C1), 176.5 (C8).
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 421 (w), 544 (w), 711 (w), 779 (w), 838 (m), 932 (w), 1003 (w), 1063 (s), 1194 (w), 1263 (m), 1364 (s), 1393 (w), 1458 (w), 1524 (w), 1590 (w), 1617 (w), 1675 (w), 1734 (w), 1780 (w), 2855 (w), 2934 (m).
HRMS	(ESI+) [C ₃₀ H ₃₈ O ₇ Si+Na] ⁺ ; calcd.: 561.2279, found: 561.2280.

6.2.4. Versuchte Darstellung des Isochinocyclinons via Imidato-Alkenyllithium

But-3-ynyl methanesulfonate **76**^[79]

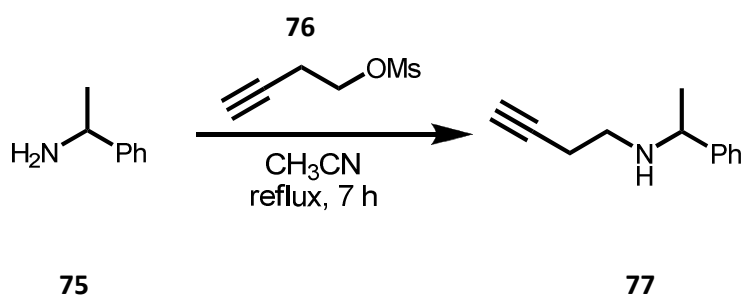
But-3-yn-1-ol (73) [70.09, $\rho = 0.93$]	21.6 g	301 mmol	1.00 eq
Mesyl chloride [114.57, $\rho = 1.48$]	35.5 g	310 mmol	1.03 eq
Triethylamine [101.19, $\rho = 0.73$]	43.0 mL	310 mmol	1.03 eq

But-3-yn-1-ol (**73**) (21.6 g, 301 mmol) was dissolved in diethyl ether (250 mL) and cooled down to 0 °C. Triethylamine (43.0 mL, 310 mmol) was added. At 0 °C a solution of MsCl (35.5 g, 310 mmol) dissolved in 100 mL diethyl ether was added dropwise via dropping funnel. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 16 h and was poured into water (200 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether 3 times (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (150 mL) and brine (100 mL) and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure 44.6 g (300 mmol, 99%) of sulfonate **76** were obtained as slightly yellow oil.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.06 (t, J = 2.5 Hz, 1H, 4-H), 2.67 (td, J = 6.8, 2.3 Hz, 2H, 2-H), 3.06 (s, 3H, SO_2CH_3), 4.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 1-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl_3) δ = 19.8 (C2), 37.8 (SO_2CH_3), 67.1 (C1), 71.2 (C4), 78.8 (C3).

Analytical data is in match with literature.^[70, 79]

N*-(1-Phenylethyl)but-3-yn-1-amine*77**^[60]

Methanesulfonate 76 [148.21]	44.6 g	301 mmol	1.00 eq
Phenylethylamine (75) [121.17, $\rho = 0.94$]	97.0 mL	750 mmol	2.50 eq

But-3-ynyl methanesulfonate (**76**) (44.6 g, 301 mmol) and (*R*)-1-phenylethylamine (**75**) (97 mL, 750 mmol) were dissolved in acetonitrile (300 mL) and the resulting solution was refluxed for 7 h. The reaction mixture was then poured into EtOAc (300 mL) and sat. aq. NaHCO_3 -solution (300 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc twice (2 x 200 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by distillation to give 39.8 g (230 mmol, 77%) of secondary amine **77** as a colourless liquid.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.50$ (MTBE).

b.p.: 110 °C (9 mbar)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Me), 1.51 (bs, 1H, NH), 1.93 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, 4-H), 2.29 (m, 2H, 2-H), 2.50 – 2.64 (m, 2H, 3-H), 3.76 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, Ph-CH), 7.20 – 7.27 (m, 5H, Ph-H).

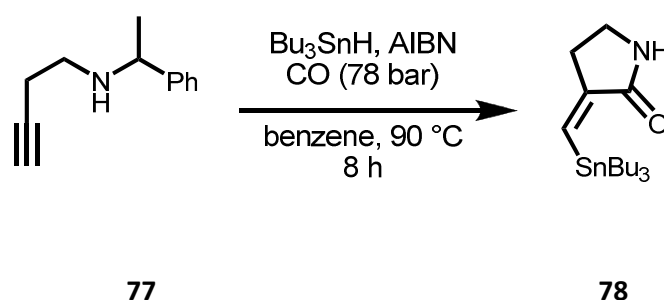
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 19.8 (C2), 24.6 (Me), 45.9 (C1), 57.9 (C4), 69.6 (C3), 82.7 (Ph-CH), 126.7, 127.1, 128.6 (5C, Ph- $\text{C}_{\text{arom.}}$), 145.6 ($\text{C}_{\text{Ph-arom.q}}$).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 535 (s), 594 (s), 634 (s), 697 (m), 761 (m), 992 (m), 1130 (s), 1326 (m),

1353 (m), 1452 (s), 2838 (w), 2926 (w), 3291 (m).

HRMS (ESI+) $[C_{12}H_{16}N+H]^+$; calcd.: 174.1277, found: 174.1277.

(Z)-3-((Tributylstannyl)methylene)pyrrolidin-2-one **78**



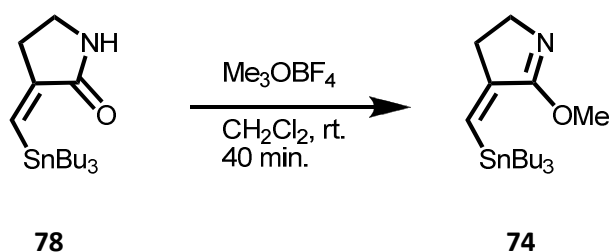
Amine 77 [173.25]	646 mg	3.73 mmol	1.00 eq
Bu_3SnH [291.06, $\rho = 1.10$]	1.20 mL	4.54 mmol	1.20 eq
AIBN [164.21]	70.0 mg	0.43 mmol	0.10 eq

Amine **77** (646 mg, 3.73 mmol), tri-*n*-butyltin hydride (1.20 mL, 4.54 mmol) and AIBN (70 mg, 0.43 mmol) were dissolved in benzene (80 mL). The mixture was placed in a 100 mL stainless steel autoclave with glass inlet. The autoclave was closed, purged three times with carbon monoxide, pressurized with 78 bar of CO and then heated to 90 °C for 8 hours. Excess CO was discharged at ambient temperature and benzene was removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash chromatography (*n*-pentane \rightarrow *n*-pentane / EtOAc 2:1) on silica to obtain 1.12 g (2.91 mmol, 78%) of stannyl-lactam **78** as colourless oil.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.61$ (*n*-hexane / EtOAc 2:1).

¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 0.83 – 0.96 (m, 15H, (1'-CH ₂) ₃ , (4'-CH ₃) ₃), 1.28 (sept, <i>J</i> = 7.3 Hz, 6H, (3'-CH ₂) ₃), 1.44-1.57 (m, 6H, (2'-CH ₂) ₃), 2.90 (dt, <i>J</i> = 6.8, 2.0 Hz, 4-CH ₂), 3.45 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 5-CH ₂), 6.55 (s, <i>J</i> _{H-Sn} ¹ = 61.4 Hz, 1H, CH _{olef}), 7.23 (s, 1H, NH).
¹³C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = 11.6 (3C, C1'), 13.7 (3C, C4'), 27.4 (<i>J</i> ¹³ C-Sn = 58.5 Hz, 3C, C3'), 29.1 (C4), 29.2 (<i>J</i> ¹³ C-Sn = 20.0 Hz, 3C, C2'), 38.6 (C5), 137.4 (CH _{olef}), 144.8 (C3), 172.0 (5-CON).
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 480 (w), 589 (w), 654 (w), 699 (m), 791 (m), 859 (m), 1043 (w), 1071 (w), 1303 (m), 1376 (m), 1450 (w), 1695 (s), 2849 (m), 2868 (m), 2921 (m), 2951 (w), 3202 (m, br).
HRMS	(ESI+) [C ₁₇ H ₃₃ N ₁ O ₁ Sn ₁ +Na] ⁺ ; calcd.: 410.1476, found: 410.1489.

(Z)-5-Methoxy-4-((tributylstannyl)methylene)-3,4-dihydro-2H-pyrrole 74



Stannyl-lactam 78 [386.16]	490 mg	1.27 mmol	1.00 eq
<i>Meerwein's</i> reagent [147.91]	207 mg	1.40 mmol	1.10 eq

To a solution of lactam **78** (490 mg, 1.27 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) under argon atmosphere, *Meerwein's* reagent (207 mg, 1.40 mmol) was added. The resulting suspension was stirred for 40 min at ambient temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was poured into sat. aq. NaHCO₃ (150 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂

twice (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO_4 . Solvent removal at reduced pressure gave 498 mg (1.24 mmol, 98%) of stannyl-iminoether **74** as a pale yellow liquid.

TLC: $R_f(\text{Al}_2\text{O}_3) = 0.76$ (*n*-hexane / MTBE 1:1).

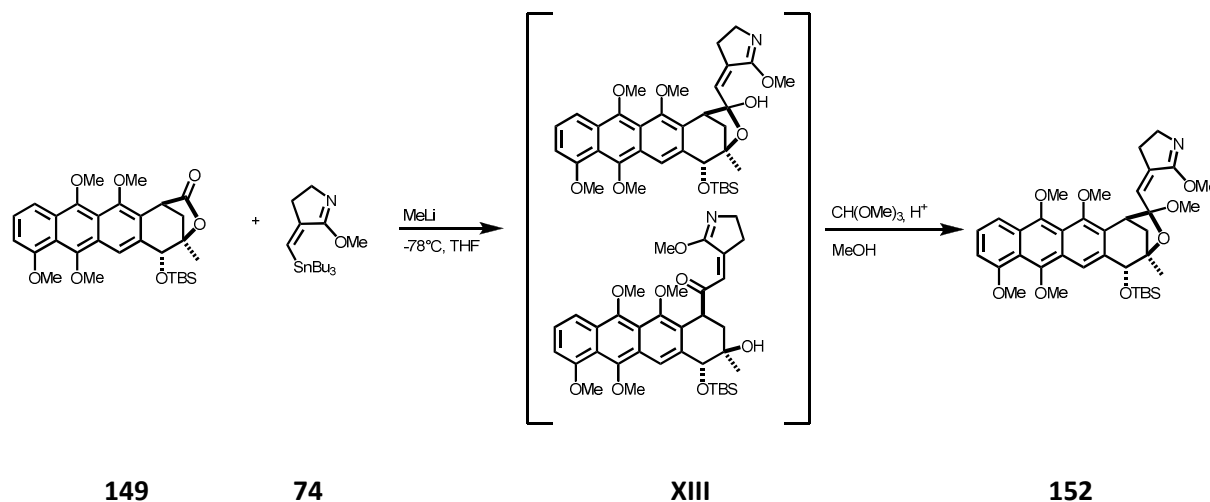
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.85 - 0.92$ (m, 15H, $(1'-\text{CH}_2)_3$, $(4'-\text{CH}_3)_3$), 1.30 (sept, $J = 7.2$ Hz, 6H, $(3'-\text{CH}_2)_3$), 1.41-1.55 (m, 6H, $(2'-\text{CH}_2)_3$), 2.77-2.80 (m, 2H, 3- CH_2), 3.72 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, 2- CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.24 (t, $J = 2.3$ Hz, $J_{\text{H-Sn}}^1 = 53.7$ Hz, 1H, CH_{olef}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.4$ (3C, $J^{13}\text{C-Sn} = 348.2$ Hz, C1'), 13.7 (3C, C4'), 27.4 (3C, $J^{13}\text{C-Sn} = 57.3$ Hz, C3'), 29.4 (3C, $J^{13}\text{C-Sn} = 20.9$ Hz, C2'), 33.7 (C3), 51.0 (C2), 55.0 (OCH_3), 126.8 (CH_{olef}), 148.8 (C4_q), 170.4 (5-CON).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 837$ (w), 1029 (w), 1075 (w), 1360 (m), 1445 (w), 1606 (s), 1627 (m), 2871 (w), 2924 (w), 2953 (w).

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_1\text{O}_1\text{Sn}_1+\text{H}]^+$; calcd.: 402.1811, found: 418.1814.

(7*S,10*R**,11*R**)-11-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,10-methano-1,5,6,13-tetramethoxy-10-methyl-10,11-dihydro-7*H*-9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-2-*spiro*-2'-methoxy-2'-methylene-6*α*'-methoxy-4',5'-dihydro-2*H*-pyrrole** **152**



TBS-lactone 149 [538.70]	200 mg	371 µmol	1.00 eq
Iminoether 74 [400.18]	338 mg	845 µmol	2.27 eq
Methylolithium [1.6 M in Et ₂ O]	0.47 mL	845 µmol	2.27 eq
Trimethylorthoformat [106.12, ρ = 0.97]	0.21 mL	1.86 mmol	5.00 eq

Under argon iminoether **74** (338 mg, 845 µmol) was dissolved in THF (20 mL) and cooled down to -78°C. Methylolithium (0.47 mL, 845 µmol) was added dropwise via syringe. The resulting mixture was stirred under argon at -78 °C for 40 minutes while changing the solutions colour from colourless to yellow to brown. After 40 minutes a solution of lactone **149** (200 mg, 371 µmol) was added quite fast. The mixture was allowed to warm up to ambient temperature and then poured into EtOAc / sat. aq. NaHCO₃ (100 / 100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc several times (4 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. Solvents were removed and the resulting residue was filtered through 5 g silica (MTBE → CHCl₃ / MeOH 10:1). Solvents were removed again and the residue was dissolved in MeOH. Trimethyl orthoformate (0.21 mL, 1.86 mmol) and catalytically amounts of *p*TSOH were added to that solution. After 2 hours the mixture was poured into EtOAc / sat. aq. NaHCO₃ (50 / 50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc several times (5 x 20 mL). The

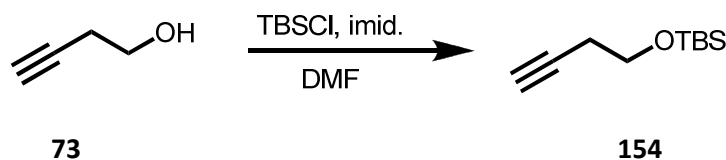
combined organic layers were washed with brine (30 mL), and dried over MgSO_4 . Solvents were removed to obtain 121 mg (183 μmol , 49%) of ketale **152** as orange-brown foam.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.37$ (MTBE).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.24, 0.26$ (2x s, 2x 3H, $\text{Si}(\text{Me})_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 (s, 3H, 10-Me), 2.06 – 2.47 (m, 2H, 4'-H), 2.25 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 7- CH_2 -10), 2.45 (dd, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 1H, 7- CH_2 -10), 3.22 (s, 3H, 8-OMe), 3.28 – 3.54 (m, 2H, 5'-H), 3.80, 3.83, 3.96, 4.01, 4.03 (5x s, 5x 3H, 1-OMe, 5-OMe, 6-OMe, 6a'-OMe, 13-OMe), 4.36 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, 7-H), 4.59 (s, 1H, 11-H), 5.04 (s, 1H, 3'-H), 6.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 2-H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.90 (dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz, 1H, 4-H), 8.17 (s, 1H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = -3.5, -2.8$ (2C, $\text{Si}(\text{Me})_2$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.3 (10-Me), 26.1 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.6 (7- CH_2 -10), 35.3 (C4'), 45.6 (C7), 49.9 (C5'), 50.6 (2'-OMe), 55.6, 56.2 (2x OMe), 62.1, 63.0, 63.6 (3x OMe), 75.7 (C11), 84.1 (C10), 103.8 (C2), 109.9 (C8), 115.4 (C4), 118.0 (C5a), 119.4 (C13a), 121.3 (C12), 124.5 (C3'), 125.1 (C3a'), 127.6, 127.8, 128.3, 128.5 (C4a, C6a, C11a, C12a), 135.8 (C3), 147.0 (C13), 148.8 (C5), 150.9 (C6), 156.1 (C1), 169.5 (C6a').

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_1\text{O}_8\text{Si}_1+\text{H}]^+$; calcd.: 664.3300, found: 664.3311.

6.2.5. Darstellung von Isochinocyclinon **107**(But-3-ynyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane **154**^[71]

3-Butyn-1-ol (73) [70.09, $\rho = 0.93$]	5.00 mL	66.4 mmol	1.00 eq
TBSCl [150.72]	12.0 g	79.7 mmol	1.20 eq
Imidazole [60.08]	6.00 g	99.6 mmol	1.50 eq

3-Butyn-1-ol (**73**) (5.00 mL, 66.4 mmol) was dissolved in DMF (200 mL) and cooled down to 0 °C. Imidazole (6.00 g, 99.6 mmol) was added, followed by a solution of TBSCl (12.0 g, 79.7 mmol) in toluene (50 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The mixture was then poured into Et₂O / H₂O (200 / 200 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether 4 times (4 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water 5 times (5 x 100 mL) and finally with brine (100 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (*n*-pentane / Et₂O 100:1) on silica to obtain 9.81 g (53.1 mmol, 80%) of volatile silylether **154** in form of a clear colourless liquid.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.64 (*n*-hexane / MTBE 100:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.08 (s, 6H, Si(Me)₂), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.96 (t, J = 2.64 Hz, 1 H, HC≡C-CH₂-CH₂-OTBS), 2.40 (td, J = 7.2, 2.6 Hz, 2H, HC≡C-CH₂-CH₂-OTBS), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H, HC≡C-CH₂-CH₂-OTBS).

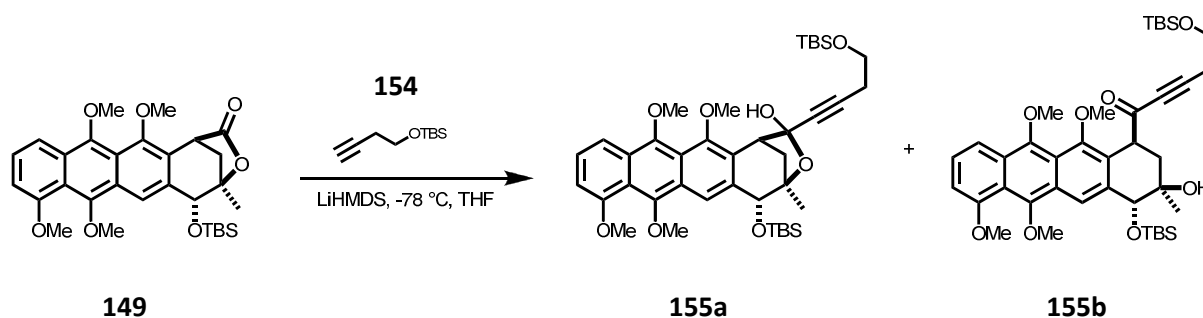
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = -5.1 (2C, Si(Me)₂), 23.0 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 61.9 (HC≡C-CH₂-CH₂-OTBS), 69.4 (HC≡C-CH₂-CH₂-OTBS), 128.4 (HC≡C-CH₂-CH₂-OTBS), 129.2 (HC≡C-CH₂-CH₂-OTBS).

Analytical data is in match with the literature.^[71b, 71c]

(7*S,10*R**,11*R**)-11-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,10-methano-1,5,6,13-tetramethoxy-10-methyl-10,11-dihydro-7*H*-9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-8-pent-2'-yn-5'-*tert*-butyldimethylsilyloxy-8-ol**
155a

and

5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-((1*S,3*R**,4*R**)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-6,7,11,12-tetramethoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrotetracen-1-yl)pent-2-yn-1-one** **155b**



TBS-lactone 149 [538.70]	601 mg	1.11 mmol	1.00 eq
Butynolether 154 [184.35]	781 mg	4.24 mmol	3.80 eq
LiHMDS [1 M in THF]	4.50 mL	4.46 mmol	4.00 eq

Butynolether **154** (781 mg, 4.24 mmol) was dissolved in 15 mL THF and cooled down to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 10 minutes at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ LiHMDS (1 M in THF, 4.50 mL, 4.46 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 1 hour at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ followed by addition of lactone **149** (601 mg, 1.11 mmol), dissolved in 2 mL THF. The mixture was allowed to warm up to ambient temperature overnight. It was poured into sat. aq. NH_4Cl / EtOAc (100 / 100 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL), and dried over MgSO_4 . Removal of solvents followed by flash chromatography (*n*-pentane / Et_2O 5:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow Et_2O) on silica gave 722 mg (1.00 mmol, 90%) of addition product in form of an orange foam. NMR shows at least 2 different substances. Alkinone **155b** and hemi-acetal **155a** are not separable.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.21 (*n*-hexane / MTBE 3:1).

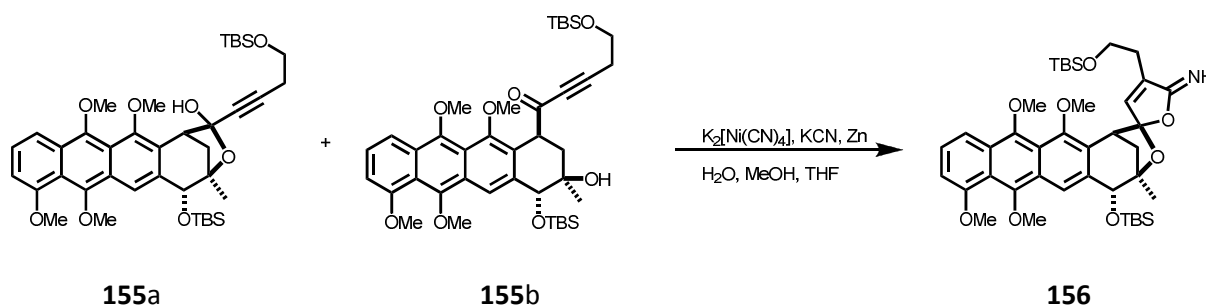
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.00 (d, 3H), 0.04-0.09 (m, 10H), 0.13 (d, 3H), 0.24 (s, 6H), 0.83-0.90 (m, 22H), 0.97 (s, 6H), 1.02 (d, 7H), 1.25 (m, 8H), 1.92 (dddd, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.41 (m, 4H), 3.79 (dd, 6H), 3.88 (dd, 6 H), 4.00 (s, 7H), 4.07 (7H), 4.29 – 4.39 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.31 – 7.40 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = -5.3, -5.2, -4.1, -3.9, 14.2, 18.4, 22.6, 22.8, 23.1, 23.6, 24.7, 25.9, 26.2, 29.8, 35.2, 35.6, 35.8, 48.9, 56.3, 60.1, 60.4, 60.9, 61.3, 63.6, 63.7, 72.2, 72.6, 77.3, 77.5, 96.7, 97.1, 97.4, 104.1, 104.2, 115.4, 118.0, 125.4, 127.9, 128.6, 133.0, 137.0, 137.2, 147.1, 149.2, 156.2, 211.8.

HRMS (ESI+) [C₄₀H₅₈O₈Si₂+Na]⁺; calcd.: 745.3562, found: 745.3559.

An exact determination is not possible because of a mixture of at least 2 tautomers.

(7*S,9*R**,10*R**)-10-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,9-methano-1,5,6,12-tetramethoxy-9-methyl-9,10-dihydro-7*H*-2',9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-2'-*spiro*-2'(3*H*)-3*a*'-(5'-*tert*-butyldimethylsilyloxy-ethyl)-imidate** **156**



Alkinones 155 [723.05]	722 mg	1.00 mmol	1.00 eq
KCN [65.12]	287 mg	4.40 mmol	4.40 eq

Zinc [65.41]	137 mg	2.10 mmol	2.10 eq
K ₂ [Ni(CN) ₄] [239.9]	504 mg	2.10 mmol	2.10 eq

Potassium cyanide (287 mg, 4.40 mmol), zinc (137 mg, 2.10 mmol) and K₂[Ni(CN)₄] (504 mg, 2.10 mmol) were mixed as solids under argon atmosphere. After 10 minutes under argon they were dissolved in 5 mL degassed water. Within 4 hours the orange solution turned deep red. After the change of colour, degassed methanol (5 mL) was added, and the red solution was cooled down to 0 °C. Tetracycles **155** (722 mg, 1.00 mmol) were dissolved in a mixture of THF (2 mL) and methanol (5 mL) (both solvents degassed). The resulting solution was transferred to the deep red cyanides via syringe. Within 10 minutes the red colour disappeared and an orange solid precipitated. 1 mL degassed THF was added and the mixture was stirred additional 30 minutes at 0 °C. TLC showed complete conversion, so the reaction was poured into 150 mL EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted several times with EtOAc (4 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄. After flash chromatography (*n*-pentane / Et₂O 1:1) on silica 435.4 mg (581 µmol, 58%) of imidate **156** were obtained as orange foam.

TLC: R_f (SiO₂) = 0.42 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = -0.18, -0.17 (2x s, 6H, *sec* O-Si(Me)₂), 0.24, 0.27 (2x s, 6H, *prim* O-Si(Me)₂), 0.66 (s, 9H, *prim* O-SiC(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, *sec* O-SiC(CH₃)₃), 1.61 (s, 3H, 9-Me), 2.41 – 2.51 (m, 4H, 8-H₂, 4'-H₂), 3.55 – 3.63 (m, 2H, 5'-H₂), 3.82 (s, 3H, 1-OMe), 3.95, 4.01, 4.08 (3x s, 3x 3H, 5-OMe, 6-OMe, 12-OMe), 4.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 7-H), 4.68 (s, 1H, 10-H), 5.54 (s, 1H, 3'-H), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 2-H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 7.97 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H, 4H), 8.25 (s, 1H, 11-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = -5.5, (2C, *prim* O-Si(CH₃)₂), -3.6, -2.8 (2C, *sec* O-Si(CH₃)₂), 18.2 (2C, 2x SiC(CH₃)₃), 24.0 (9-Me), 25.8, 26.1 (2x3C, 2x SiC(CH₃)₃), 29.1 (C4'), 35.0 (C8), 44.8 (C7), 56.4 (1-OMe), 61.3 (C5'), 62.9, 63.4, 63.8 (3C, 5-OMe, 6-OMe, 12-OMe), 75.2 (C10), 86.7 (C9), 104.3 (C2), 115.5 (C4), 116.7 (C2'), 118.5 (C5a), 119.1 (C12a), 122.1 (C11), 125.6, 126.6, 127.7, 128.9 (4C, C4a, C6a, C10a, C11a), 136.0 (C3'), 136.6 (C3a'), 138.0 (C3), 147.2 (C12), 149.3 (C5), 150.6 (C6), 156.2 (C1), 169.3 (C6a').

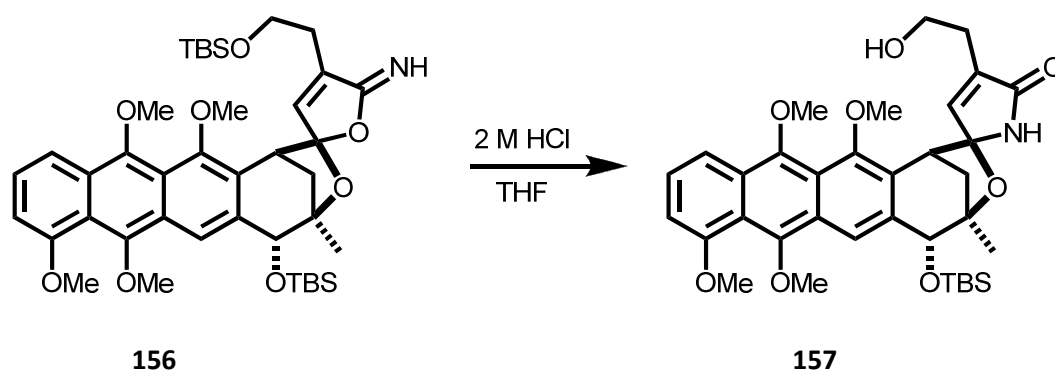
FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 392 (w), 401 (w), 439 (w), 527 (w), 579 (w), 646 (w), 663 (w), 681 (w),

733 (w), 776 (s), 835 (s), 853 (s), 899 (w), 954 (w), 997 (w), 1057 (s), 1083 (w), 1184 (w), 1256 (w), 1321 (w), 1364 (s), 1397 (w), 1450 (w), 1523 (w), 1560 (w), 1621 (w), 1679 (w), 1726 (w), 1769 (w), 2856 (w), 2885 (w), 2930 (w), 2953 (w).

HRMS

(ESI+) $[C_{41}H_{59}O_8Si_2+H]^+$; calcd.: 750.3852, found: 750.3850.

(7*S,9*R**,10*R**)-10-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,9-methano-1,5,6,12-tetramethoxy-9-methyl-9,10-dihydro-7*H*-2',9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-2'-*spiro*-2'(3*H*)-3*α*'-(5'-oxy-ethyl)-lactam** **157**

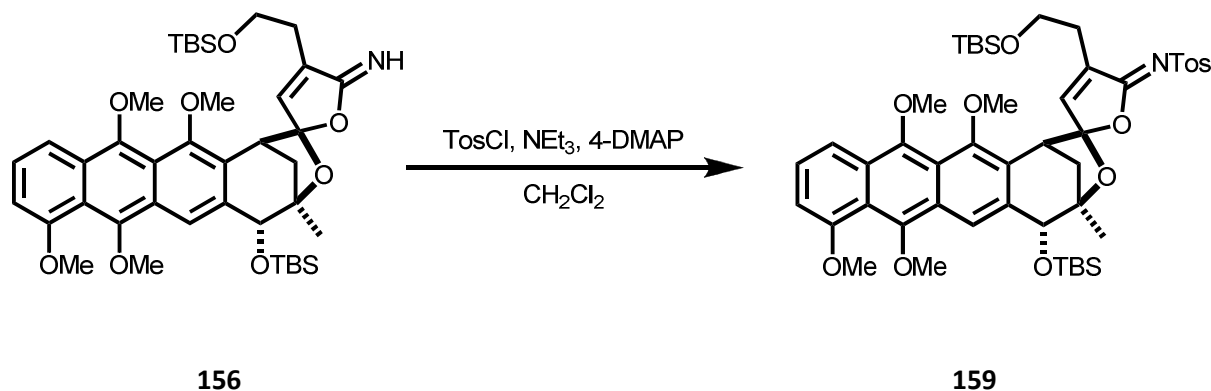


Imidate 156 [750.08]	45.0 mg	61.0 μ mol	1.00 eq
HCl [2M in H ₂ O]	61.0 μ L	122 μ mol	2.00 eq

Aqueous HCl (61.0 μ L) was added dropwise to a solution of imidate **156** (45 mg, 61 μ mol), dissolved in 3 mL THF. The mixture was stirred at ambient temperature and monitored via TLC. After 20 min. TLC showed complete conversion. The mixture was poured into sat. aq. NaHCO₃ (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. After flash chromatography (*n*-pentane / Et₂O 1:1 \rightarrow Et₂O) on silica 24.4 mg (38 μ mol, 64%) of alcohol **157** were obtained as yellow film.

TLC:	R_f (SiO ₂) = 0.64 (MTBE).
¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 0.28 (s, 6H, Si(Me) ₂), 0.87 (s, 9H, SiC(CH ₃) ₃), 1.64 (s, 3H, 9-Me), 2.00 (s, br, 1H, OH), 2.41 – 2.50 (m, 4H, 8-H, 4'-H), 3.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H, 5'-H), 3.87, 3.95, 4.01, 4.08 (4x s, 4x 3H, 1-OMe, 5-OMe, 6-OMe, 12-OMe), 4.11 (s, 1H, 7-H), 4.71 (s, 1H, 10-H), 4.96 (s, br, 1H, NH), 6.05 (s, 1H, 3'-H), 6.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H, 4-H), 8.29 (s, 1H, 11-H).
¹³C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = -3.5, -2.8 (2C, Si(Me) ₂), 18.3 (SiC(CH ₃) ₃), 23.8 (9-Me), 26.1 (3C, SiC(CH ₃) ₃), 28.8 (C4'), 34.9 (C8), 45.3 (C7), 56.4 (1-OMe), 60.1 (C5'), 63.8, 63.5, 63.1 (3C, 5-OMe, 6-OMe, 12-OMe), 75.0 (C10), 88.2 (C9), 104.4 (C2), 114.5 (C2'), 115.5 (C4), 118.7 (C5a), 119.1 (C12a), 122.4 (C11), 125.8, 126.0, 127.8, 129.0 (4C, C4a, C6a, C10a, C11a), 135.0 (C3'), 135.7 (C3a'), 145.8 (C3), 147.3 (C5), 149.3 (C12), 150.7 (C6), 156.3 (C1), 171.3 (C6a').
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 399 (w), 432 (w), 526 (w), 577 (w), 696 (w), 733 (w), 777 (m), 814 (w), 837 (m), 853 (m), 900 (w), 948 (w), 991 (m), 1006 (w), 1056 (s), 1085 (s), 1178 (m), 1229 (w), 1259 (m), 1283 (w), 1303 (w), 1364 (s), 1397 (w), 1451 (w), 1523 (w), 1560 (w), 1586 (w), 1622 (w), 1670 (w), 1768 (m), 2856 (w), 2931 (w), 2954 (w), 3490 (w, br).
HRMS	(ESI+) [C ₃₅ H ₄₅ NO ₈ Si ₁ +H] ⁺ ; calcd.: 636.2987, found: 636.2989.

(7*S,9*R**,10*R**)-10-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,9-methano-1,5,6,12-tetramethoxy-9-methyl-9,10-dihydro-7*H*-2',9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-2'-*spiro*-2'(3*H*)-3*a*'-(5'-*tert*-butyldimethylsilyloxy-ethyl)-*N*-tosyl-imideate** **159**



Imideate 156 [750.08]	45.0 mg	61.0 μ mol	1.00 eq
TosCl [190.65]	14.3 mg	75.2 μ mol	1.10 eq
Triethylamine [101.19, $\rho = 0.73$]	11.4 μ L	82.1 μ mol	1.20 eq

Imideate **156** (51.3 mg, 68.4 μ mol) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and cooled down to 0 °C. Triethylamine (11.4 μ L, 82.1 μ mol) and tosylchloride (14.3 mg, 75.2 μ mol), dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL), were added dropwise, followed by addition of cat. amounts of 4-DMAP. The resulting solution was stirred at ambient temperature for 6 h. TLC showed complete conversion, so the reaction was stopped by pouring it into sat. aq. NaHCO_3 solution / CH_2Cl_2 (50 / 50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 twice (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL) and dried over MgSO_4 . After removal of solvents the residue was purified by flash chromatography (Et_2O / *n*-pentane 1:1) on silica to obtain 45.2 mg (50 μ mol, 73%) of tosylated imideate **159** as yellow foam.

TLC: R_f (SiO_2) = 0.57 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = -0.26, -0.23 (s, 6H, SiMe_2), 0.24, 0.26 (s, 6H, SiMe_2), 0.58 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.48 (s, 3H, 10- CH_3), 2.29 – 2.49 (m, 3H, 4'-

CH₂, 8-H_a), 2.45 (s, 3H, N-Tos-CH₃), 3.52 – 3.63 (m, 3H, 5'-CH₂, 8-H_b), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 3H, OMe), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.08 (s, 3H, OMe), 4.62 (s, 1H, 11-H), 5.80 (s, 1H, 3'-H), 6.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, N-Tos), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, N-Tos), 8.23 (s, 1H, 12-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = -5.6, -5.5 (SiMe₂), -3.6, -2.9 (SiMe₂), 18.1, 18.2 (2x SiC(CH₃)₃), 21.7 (NTos-CH₃), 23.4 (9-CH₃), 25.7 (3C, SiC(CH₃)₃), 26.1 (3C, SiC(CH₃)₃), 28.4 (C4'), 34.9 (C8), 44.9 (C7), 56.4 (1-OMe), 60.6 (C5'), 63.0, 63.4, 63.8 (3x OMe), 74.8 (C11), 88.4 (C10), 104.5 (C2), 115.5 (C4), 118.6 (C5a), 119.0 (C12a), 122.2 (C11), 125.5 (C2'), 125.8 (N-TosC_q-Me), 127.7, 128.3, 129.0, 130.3 (C4a, C6a, C11a, C12a), 128.1 (2C, N-Tos), 129.3 (2C, N-Tos), 135.4 (N-SO₂-C_q(Tol)-Me), 138.1 (C3'), 138.7 (C3a'), 142.5 (C3), 147.3 (C13), 149.3 (C5), 150.8 (C6), 156.2 (C1), 167.4 (C6a').

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 399 (w), 437 (w), 558 (w), 582 (w), 668 (w), 733 (w), 777 (s), 814 (m), 836 (s), 853 (w), 900 (w), 930 (w), 974 (w), 1006 (w), 1057 (s), 1086 (s), 1162 (w), 1180 (w), 1230 (w), 1256 (w), 1325 (w), 1363 (s), 1451 (w), 1523 (w), 1560 (w), 1626 (m), 1731 (w), 2855 (w), 2926 (m), 2953 (w), 3366 (w, br).

HRMS (ESI+) [C₄₈H₆₅N₁O₁₀S₁Si₂+Na]⁺; calcd.: 926.3760, found: 926.3753.

(7*S,9*R**,10*R**)-10-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,9-methano-1,5,6,12-tetramethoxy-9-methyl-9,10-dihydro-7*H*-2',9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-2'-*spiro*-2'(3*H*)-3*α*'-(5'-tosyloxy-ethyl)-*N*-tosyl-imidate** **161**



Imidate 159 [904.26]	125 mg	138 μ mol	1.00 eq
2M aq. HCl	15 drops		
TosCl [190.65]	79.0 mg	415 μ mol	3.00 eq
Triethylamine [101.19, $\rho = 0.73$]	100 μ L	691 μ mol	5.00 eq

Imidate **159** (138 mg, 138 μ mol) was dissolved in 3 mL THF. 15 drops of 2M aq. HCl were added. After 30 minutes stirring at ambient temperature the mixture was poured into EtOAc / sat. aq. NaHCO₃ (50 / 50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc twice (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of solvents in vacuum the residue was dissolved in 10 mL CH₂Cl₂. This solution was cooled down to 0 °C and triethylamine (100 μ L, 0.7 mmol) was added followed by addition of TosCl (79 mg, 0.42 mmol) dissolved in 0.5 mL CH₂Cl₂. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 h and then poured into EtOAc / sat. aq. NaHCO₃ (50 / 50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc twice (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. Removal of solvents and flash chromatography on silica gave 104.1 mg (110 μ mol, 80% over 2 steps) of di-tosylated imidate **161** as orange foam.

Analytical data for alcohol 160

TLC: R_f (SiO₂) = 0.51 (MTBE).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.27 (2x s, 6H, SiMe₂), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.51 (s, 3H, 9-Me), 2.33 – 2.49 (m, 5H, 8-H, Me_{Tol}), 3.61 (m, 2H, 4'-H), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.05 (m, 2H, 5'-H), 4.07 (s, 3H, OMe), 4.63 (s, 1H, 10-H), 5.87 (s, 1H, 3'-H), 6.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 4-H), 7.36 (m, 3H, N-Tos, 2-H), 7.94 (m, 3H, N-Tos, 2-H), 8.25 (s, 1H, 11-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = -3.5 (Si(Me)₂), -2.8 (Si(Me)₂), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 21.7 (Tol-CH₃), 23.4 (9-Me), 26.1 (3C, SiC(CH₃)₃), 28.7 (C4'), 34.8 (C8), 45.3 (C7), 56.4 (1-OMe), 60.0 (C5'), 63.2 (OMe), 63.5 (OMe), 63.8 (OMe), 74.7 (C10), 88.9 (C9), 104.5 (C2), 115.5 (C2'), 118.7 (C5a), 119.0 (C12a), 122.0 (C11a), 122.4 (C2), 125.5 (C10a), 125.8 (C4), 127.7 (C6a), 128.0 (2C, Tol), 129.0 (C4a), 129.4 (2C, Tol), 135.3 (C3a'), 137.9 (C3'), 138.6 (Tol_q), 143.1 (C3), 143.7 (Tol_q), 147.3 (C13), 149.3 (C5), 150.7 (C6), 156.2 (C1), 167.3 (6a').

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 399 (w), 437 (w), 558 (w), 582 (w), 668 (w), 733 (w), 777 (s), 814 (m), 836 (s), 853 (w), 900 (w), 930 (w), 974 (w), 1006 (w), 1057 (s), 1086 (s), 1162 (w), 1180 (w), 1230 (w), 1256 (w), 1325 (w), 1363 (s), 1451 (w), 1523 (w), 1560 (w), 1626 (m), 1731 (w), 2855 (w), 2926 (m), 2953 (w), 3366 (w, br).

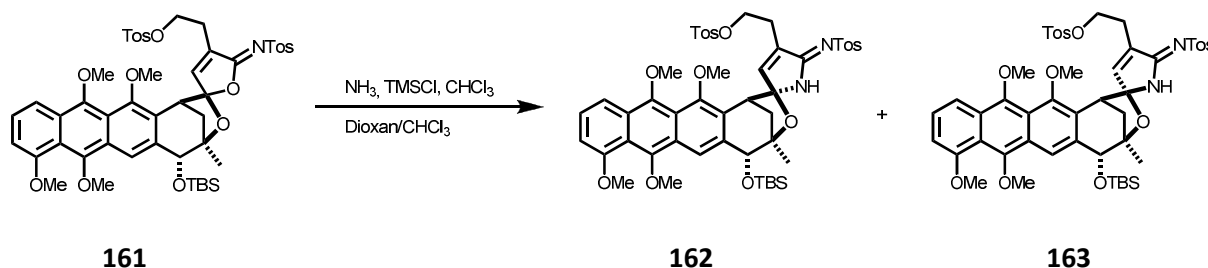
HRMS (ESI+) [C₄₈H₆₅N₁O₁₀S₁Si₂+Na]⁺; calcd.: 926.3760, found: 926.3753.

Analytical data for ditosylate **161**

TLC:	R_f (SiO ₂) = 0.19 (<i>n</i> -hexane / MTBE 1:1).
¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 0.27 (s, 6H, Si(Me) ₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH ₃) ₃), 1.49 (s, 3H, 9-Me), 2.22 (m, 2H, 4'-H), 2.35 (s, 3H, Tol-Me), 2.43 (s, 3H, Tol-Me), 2.50 (m, 4H, 5'-H, 8-H _a H _b), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.01 (s, 3H, OMe), 4.06 (m, 4H, OMe, 7-H), 4.64 (s, 1H, 10-H), 5.84 (s, 1H, 3'-H), 6.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 2-H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Tol), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Tol), 7.37 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, 3-H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, Tol), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Tol), 7.96 (dd, J = 8.7 Hz, 1.0 Hz, 1H, 4-H), 8.25 (s, 1H, 11-H).
¹³C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = -3.6 (Si(Me) ₂), -2.9 (Si(Me) ₂), 18.2 (SiC(CH ₃) ₃), 21.6 (Tol-Me), 23.3 (Tol-Me), 25.4 (9-Me), 26.0 (3C, SiC(CH ₃) ₃), 27.8 (C4'), 34.9 (C8), 44.9 (C7), 56.3 (1-OMe), 63.1, 63.5, 63.7 (3x -OMe), 66.7 (C5'), 74.6 (C9), 88.7 (C10), 104.5 (C2), 115.5 (C4), 118.7, 118.9 (C12a, C5a), 122.2 (C11), 122.3 (C3), 125.0 (C3a'), 125.8 (Tol _q), 127.7 (Tol _q), 127.7 (2C, Tol), 127.9 (2C, Tol), 129.0 (C11a), 129.4 (2C, Tol), 130.0 (2C, Tol), 132.5 (C10a), 135.1 (Tol _q), 135.6 (C2'), 138.4 (C6a), 143.5 (C3'), 143.7 (Tol _q), 145.2 (C4a), 147.2 (C12), 149.3 (C5), 150.8 (C6), 156.2 (C1), 166.2 (C6a').
FT-IR:	(neat) $\tilde{\nu}$ = 555 (w), 575 (w), 665 (w), 706 (w), 734 (w), 755 (w), 777 (m), 815 (m), 837 (m), 854 (m), 909 (w), 976 (m), 1057 (s), 1069 (s), 1088 (s), 1164 (s), 1176 (s), 1189 (w), 1210 (w), 1229 (w), 1257 (w), 1304 (w), 1326 (m), 1364 (s), 1397 (w), 1459 (w), 1523 (w), 1598 (w), 1628 (m), 1772 (w), 2854 (w), 2926 (s), 2953 (w).
HRMS	(ESI+) [C ₄₉ H ₅₇ N ₁ O ₁₂ S ₂ Si ₁ +Na] ⁺ ; calcd.: 966.2984, found: 966.2964.

(7*S,9*R**,10*R**)-10-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,9-methano-1,5,6,12-tetramethoxy-9-methyl-9,10-dihydro-7*H*-2',9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-2'-*spiro*-2'(3*H*)-3*a*'-(5'-tosyl-ethyl)-*N*-tosyl-amidine**

162 and 163



Imide 161 [944.19]	50.0 mg	52.9 μmol	1.00 eq
Ammonia in Dioxan (0.5 M)	1.60 mL	794 μmol	15.0 eq
TMSCl [108.64, $\rho = 0.85$]	0.20 mL	1.59 mmol	30.0 eq

At 0 °C imide **161** (50.0 mg, 52.9 μmol) was dissolved in 1.60 mL 0.5 M NH_3 in dioxane. The reaction was allowed to warm up to ambient temperature and was stirred 1 hour. After this time TMSCl (0.20 mL, 1.59 mmol), followed by 3 mL chloroform, was added. The reaction was stirred additional 2 h within an open flask. The reaction was poured into NaHCO_3 / CH_2Cl_2 (50 / 50 mL). Layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 twice (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and solvents were removed. The residue was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane / diethyl ether 1:2) to obtain 14.8 mg (15.7 μmol , 30%) of “isoquinocycline”-amidine **162** and 23.5 mg (24.9 μmol , 47%) of “quinocycline”-amidine **163** as yellow foams.

Analytical data for “isoquinocycline”-amidine **162**:

TLC: R_f (SiO_2) = 0.58 (*n*-hexane / MTBE 1:2).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.26, 0.28 (2 s, 6H, $\text{Si}(\text{Me})_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.62 (s,

3H, 9-Me), 2.15 (dd, $J = 12.0, 3.3$ Hz, 1H, 8-H_a), 2.35 (s, 3H, Tol-Me), 2.42 (m, 5H, Tol-Me, 4'-H₂), 2.60 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, 8-H_b), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.90 – 4.03 (m, 2H, 5'-H₂), 4.04 (s, 3H, OMe), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.13 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, 7-H), 4.69 (s, 1H, 10-H), 5.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 3'-H), 6.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 2-H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Tol), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Tol), 7.39 (dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Tol), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Tol), 8.00 (dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz, 1H, 4-H), 8.29 (s, 1H, 11-H), 8.31 (s, br, 1H, NH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) $\delta = -3.5, -2.8$ (2C, Si(Me)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 21.7 (2C, 2x Tol-Me), 24.4 (9-Me), 25.5 (C4'), 26.1 (3C, SiC(CH₃)₃), 36.4 (C8), 44.5 (C7), 56.4 (1-OMe), 63.0 (OMe), 63.6 (OMe), 63.9 (OMe), 67.2 (C5'), 75.3 (C9), 86.4 (C10), 104.4 (C2), 115.6 (C4), 118.7 (C5a), 119.0 (C12a), 122.3 (C11), 125.8 (C3), 126.6 (2C, Tol), 126.9 (C2'), 127.7 (C10a), 127.8 (2C, Tol), 129.1 (C11a), 129.6 (2C, Tol), 130.0 (2C, Tol), 132.7 (Tol_q), 135.3 (Tol_q), 136.4 (2C, 2x Tol_q), 139.0 (C3a'), 142.6 (C3'), 143.4 (C6a), 144.9 (C4a), 147.4 (C12), 149.4 (C5), 150.5 (C6), 156.3 (C1), 162.7 (C6a').

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 424$ (w), 563 (w), 675 (w), 776 (w), 845 (m), 904 (w), 980 (w), 1014 (w), 1064 (s), 1141 (w), 1178 (m), 1259 (w), 1290 (w), 1363 (s), 1456 (w), 1523 (w), 1606 (s), 2857 (w), 2931 (w), 3391 (w).

HRMS (ESI+) [C₄₉H₅₈N₂O₁₁S₂Si₁+Na]⁺; calcd.: 965.3143, found: 965.3145.

Analytical data for "quinocycline"-amidine 163:

TLC: R_f (SiO₂) = 0.47 (*n*-hexane / MTBE 1:2).

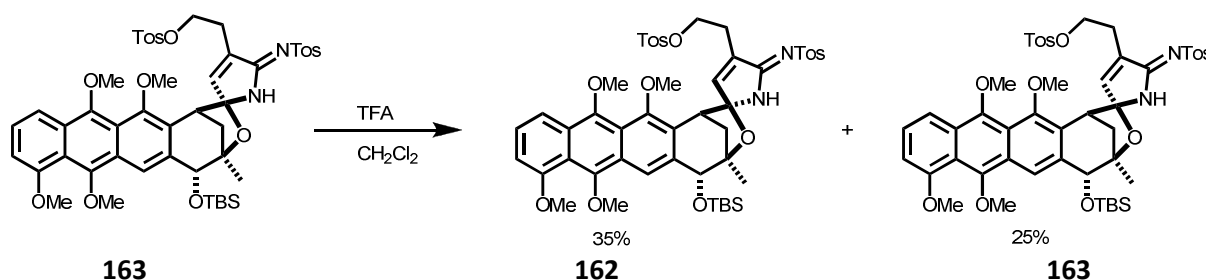
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.15, 0.18$ (2x s, 6H, Si(Me)₂), 0.75 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.45 (s, 3H, 9-Me), 2.06 (dd, $J = 12.5, 3.6$ Hz, 1H, 8-H_a), 2.20 (s, 3H, Tol-Me), 2.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 8-H_b), 2.50 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H, 4'-H₂), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.00 – 4.16, m, 3H, 7-H, 5'-H₂), 4.65 (s, 1H, 10-H), 6.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 3'-H), 6.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Tol), 6.95 (s, br, 1H, NH), 7.24 – 7.31 (m, 5H, 2x Tol, 3-H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Tol), 7.88 (dd, $J = 8.8, 0.6$ Hz, 1H, 4-H), 8.23 (s, 1H, 11-H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3) δ = -3.5, -2.8 (2C, $\text{Si}(\text{Me})_2$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 (Tol-Me), 21.8 (Tol-Me), 24.5 (9-Me), 25.2 ($\text{C4}'$), 26.1 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 36.5 (C8), 41.4 (C7), 56.4 (1-OMe), 62.7 (OMe), 63.6 (OMe), 63.9 (OMe), 67.6 ($\text{C5}'$), 75.8 (C9), 84.9 (C10), 104.4 (C2), 115.6 (C4), 118.8 (C5a), 119.2 (C12a), 122.4 (C11), 125.6 ($\text{C2}'$), 125.7 (C3), 126.4 (2C, Tol), 127.9 (2C, Tol), 128.0 (C10a), 129.2 (C11a), 129.2 (2C, Tol), 130.1 (2C, Tol), 133.1 (Tol_q), 134.8 (Tol_q), 134.9 (Tol_q), 136.4 (Tol_q), 138.7 ($\text{C3a}'$), 143.0 (C6a), 143.7 ($\text{C3}'$), 145.2 (C4a), 147.6 (C12), 149.5 (C5), 151.3 (C6), 156.3 (C1), 162.8 (C6a).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 401 (w), 435 (w), 477 (w), 580 (w), 673 (w), 774 (m), 845 (m), 902 (w), 980 (w), 1063 (s), 1140 (s), 1179 (m), 1259 (w), 1295 (w), 1363 (s), 1455 (w), 1524 (w), 1606 (s), 1648 (w), 2855 (w), 2932 (w), 3393 (w).

HRMS (ESI+) [$\text{C}_{49}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Si}_1+\text{Na}$] $^+$; calcd.: 965.3143, found: 965.3133.

Epimerization of "Quino"-amidine **163** into "Isoquino"-amidine **162**



Amidine 163 [943.21]	33.0 mg	35.0 μmol	1.00 eq
Trifluoroacetic acid [114.02, ρ = 1.48]	27 μL	350 μmol	10.0 eq

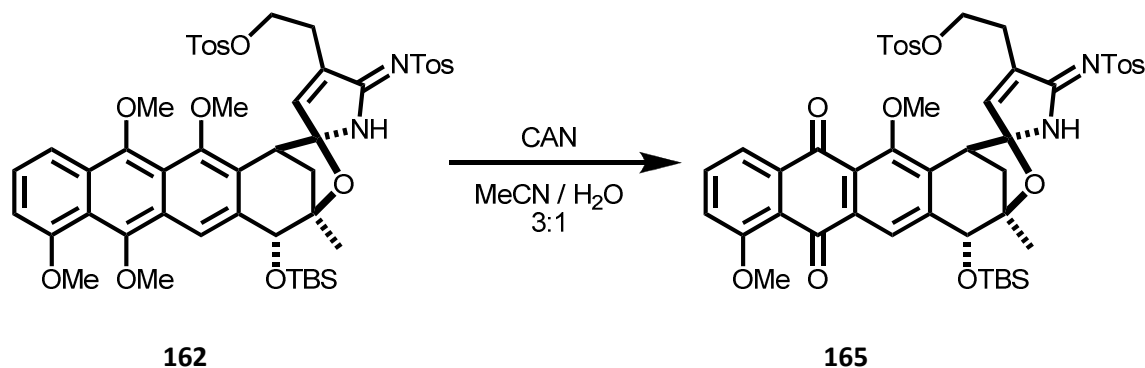
Amidine **163** (33 mg, 35 μmol) was dissolved in 3 mL CH_2Cl_2 . TFA (27 μL , 350 μmol) was added and the reaction was stirred at ambient temperature for 14 h. Addition of solid potassium carbonate stopped the reaction. The reaction was filtered and the solvents were removed. After flash

chromatography (*n*-pentane / diethyl ether 1:2) on silica 11.7 mg (12.4 μ mol, 35%) of epimerized “isoquino”-amidine **162** and 8.3 mg (8.8 μ mol, 25%) of start material **163** were obtained as yellow films.

Analytical data for product **162** and starting material **163** is in match with the data previously obtained for amidine **162** and **163**.

(7*S,9*R**,10*R**)-10-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,9-methano-1,6-dimethoxy-5,12-oxo-9-methyl-9,10-dihydro-7*H*-2',9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-2'-*spiro*-2'(3*H*)-3*α*'-(5'-tosyl-ethyl)-*N*-tosyl-amidine**

165



Amidine 162 [943.21]	95.0 mg	101 μ mol	1.00 eq
Cerium ammonium nitrate (CAN) [548.26]	122 mg	222 μ mol	2.20 eq

Amidine **162** (95 mg, 101 μ mol) was dissolved in acetonitrile (30 mL) and cooled down to 0°C. Cerium ammonium nitrate (122 mg, 222 μ mol), dissolved in 5 mL water, was added via syringe. The reaction was stirred at 0 °C for 10 minutes until TLC showed complete conversion. The reaction was poured into EtOAc / brine (50 / 50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with

EtOAc twice (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 . After flash chromatography (*n*-pentane / Et_2O 2:1 \rightarrow Et_2O) on silica 84.2 mg (92.2 μmol , 92%) of oxidized anthraquinone **165** were obtained as orange foam.

TLC: $R_f(\text{SiO}_2) = 0.18$ (*n*-hexane / MTBE 1:2).

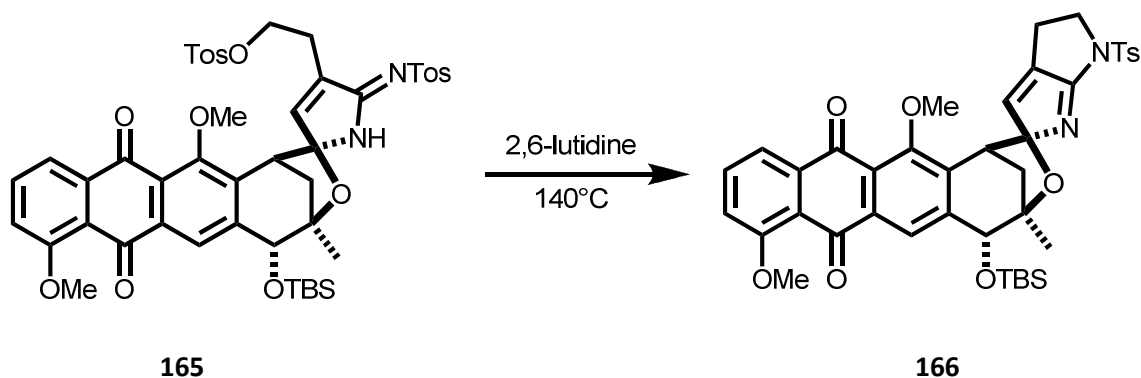
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.26, 0.34$ (2x s, 2x 3H, $\text{Si}(\text{Me})_2$), 0.85 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.58 (s, 3H, 9-Me), 2.10 (dd, $J = 12.6, 4.1$ Hz, 1H, 8- H_a), 2.40 (s, 3H, Tol-Me), 2.43 (s, 3H, Tol-Me), 2.40 – 2.48 (m, 3H, 8- H_b , 4'- H_2), 3.87 (s, 3H, 6-OMe), 4.06 (s, 3H, 1-OMe), 3.87 – 4.06 (m, 3H, 5'- H_2 , 7-H), 4.51 (s, 1H, 10-H), 5.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 3'-H), 7.22 – 7.33 (m, 4H, Tol), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Tol), 7.73 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 3-H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Tol), 7.90 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H, 4-H), 8.17 (s, 1H, 11-H), 8.28 (s, br, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3) $\delta = -3.6, -2.7$ (2C, $\text{Si}(\text{Me})_2$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.7 (Tol-Me), 21.8 (Tol-Me), 24.1 (9-Me), 25.5 (C4'), 26.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 35.7 (C8), 44.0 (C7), 56.8 (1-OMe), 62.9 (6-OMe), 67.2 (C5'), 74.6 (C10), 85.6 (C9), 102.5 (C2), 117.4 (C4), 120.0 (C11), 123.9 (C2'), 125.9 (C3), 126.6 (2C, Tol), 128.0 (2C, Tol), 129.6 (2C, Tol), 130.0 (2C, Tol), 132.7 (C12a), 135.4 (2C, Tol_q), 136.4 (C10a), 137.0 (Tol_q), 137.2 (C5a), 137.4 (Tol_q), 138.8 (C3a'), 141.3 (C3'), 143.5 (C6a), 145.0 (C11a), 145.2 (C4a), 156.5 (C6), 160.2 (C1), 162.5 (C6a'), 181.7 (C5), 182.6 (C12).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 387$ (w), 423 (w), 446 (w), 555 (m), 575 (w), 674 (w), 705 (w), 731 (s), 754 (m), 775 (s), 815 (m), 837 (s), 854 (w), 911 (m), 974 (m), 999 (m), 1018 (w), 1074 (s), 1092 (s), 1142 (m), 1176 (s), 1189 (w), 1229 (w), 1272 (s), 1333 (w), 1361 (w), 1408 (w), 1447 (w), 1470 (w), 1495 (w), 1587 (s), 1600 (s), 1669 (s), 1732 (w), 2857 (w), 2931 (w), 2954 (w), 3392 (w).

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Si}_1+\text{H}]^+$; calcd.: 913.2855, found: 913.2845.

(7*S,9*R**,10*R**)-10-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,9-methano-1,6-dimethoxy-5,12-oxo-9-methyl-6'-tosyl-9,10-dihydro-7*H*-2',9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-2'-pyrrolo[2',3'-*b*]-4',5'-dihydropyrrole 166**



Amidine **165** [913.29]

7.5 mg

8.2 μ mol

1.00 eq

Tosylamide **165** (7.5 mg, 8.21 μ mol) was dissolved in 1.5 mL 2,6-lutidine and heated to 140°C. The reaction was stirred at this temperature for 14 h. It was poured into 15 mL brine and extracted with dichloromethane (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane twice (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuum. The sticky wax was dried in vacuum until a brown resin remained. Then the resin was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane / EtOAc 1:1 \rightarrow EtOAc) to obtain 3.4 mg (4.47 μ mol, 56%) of pyrrolo-pyrrole **166** as yellow film.

TLC: R_f (SiO_2) = 0.23 (*n*-hexane / MTBE 1:1).

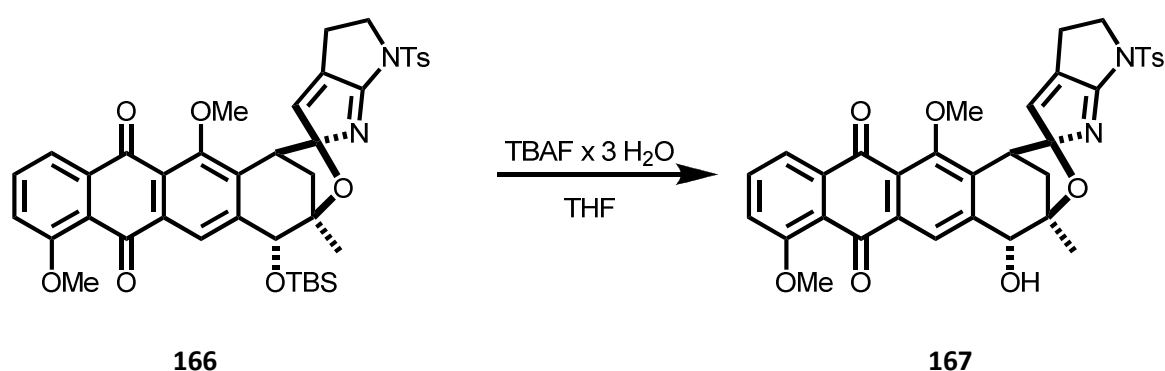
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.25, 0.32 (2x s, 2x 3H, $\text{Si}(\text{Me})_2$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.61 (s, 3H, 9-Me), 2.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H, 8- H_a), 2.43 (s, 3H, Tol-Me), 2.25 – 2.54 (m, 2H, 4'- H_2), 2.85 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 1H, 8- H_b), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H, 7-H), 3.90 – 4.20 (m, 2H, 5'- H_2), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.47 (s, 1H, 10-H), 5.25 (t, J = 2.4 Hz, 1H, 3'-H), 7.30 (m, 3H, Tol, 2-H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 3-H), 7.89 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Tol), 8.14 (s, 1H, 11-H).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ = -3.8, -3.1 (2C, Si(Me)₂), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 20.3 (C4'), 21.7 (Tol-Me), 23.9 (9-Me), 25.9 (3C, SiC(CH₃)₃), 35.5 (C8), 43.9 (C7), 53.1 (C5'), 56.6 (1-OMe), 62.2 (6-OMe), 75.1 (C10), 85.3 (C9), 117.1 (C2), 119.8 (C4), 120.9 (C5a), 121.9 (C2'), 123.5 (C11a), 126.0 (C11), 128.2 (2C, Tol), 129.4 (2C, Tol), 134.2 (Tol_q), 135.1 (C3), 135.5 (C12a), 137.1 (C3'), 137.2 (C4a), 138.5 (C3a'), 140.0 (C10a), 145.1 (Tol_q), 146.3 (C6a), 156.0 (C6), 160.0 (C1), 166.7 (C6a'), 181.8 (C5), 182.6 (C12).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 548 (m), 587 (s), 704 (w), 732 (m), 777 (w), 793 (w), 816 (w), 838 (s), 849 (s), 861 (w), 886 (w), 927 (m), 1001 (s), 1073 (s), 1091 (s), 1169 (s), 1224 (s), 1252 (s), 1272 (s), 1317 (w), 1331 (w), 1369 (s), 1445 (w), 1470 (w), 1512 (w), 1585 (s), 1618 (w), 1670 (s), 2858 (w), 2930 (w).

HRMS (ESI+) [C₄₀H₄₅N₂O₈Si₁H]⁺; calcd.: 741.2671, found: 741.2659.

(7*S,9*R**,10*R**)-10-Hydroxy-7,9-methano-1,6-dimethoxy-5,12-oxo-9-methyl-6'-tosyl-9,10-dihydro-7*H*-2',9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-2'-pyrrolo[2',3'-*b*]-4',5'-dihydropyrrole** **167**



Full protected amidine 166 [943.21]	6.3 mg	8.5 μ mol	1.00 eq
Tetrabutylammonia flouride (TBAF) [315.51]	11.8 mg	37 μ mol	2.20 eq

TBS-protected pyrrolo-pyrrole **166** (6.3 mg, 8.5 μ mol) was dissolved in 1 mL THF. TBAF (11.8 mg, 37 μ mol) was added and the reaction was stirred for 90 minutes at ambient temperature. The reaction was stopped by pouring the solution into $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$ (20 / 20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane several times (4x10 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), and dried over MgSO_4 . The solvents were removed and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane / EtOAc 1:1 \rightarrow EtOAc) on silica to obtain 4.3 mg (6.86 μ mol, 81%) of alcohol **167** as yellow film.

TLC: R_f (SiO_2) = 0.42 (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.68 (s, 3H, 9-Me), 2.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H, 8- H_a), 2.43 (s, 3H, Tol-Me), 2.49 – 2.64 (m, 3H, 4'-H, OH), 2.94 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H, 8- H_b), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.83 (m, 1H, 5'- H_a), 3.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H, 7-H), 4.04 (s, 3H, OMe), 4.20 (m, 1H, 5'- H_b), 4.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H, 10-H), 5.35 (t, J = 2.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H, 2-H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Tos), 7.71 (t, J = 8.1 Hz, 1H, 3-H), 7.89 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H, 4-H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Tos), 8.24 (s, 1H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3) δ = 20.5 (C4'), 21.8 (Tol-Me), 23.6 (9-Me), 35.7 (C8), 43.9 (C7), 53.2 (C5'), 56.7 (1-OMe), 62.4 (6-OMe), 74.4 (C10), 84.9 (C9), 117.4 (C2), 119.9 (C4), 121.1 (C5a), 122.1 (C2'), 124.0 (C11a), 125.7 (C11), 128.4 (2C, Tol), 129.7 (2C, Tol), 134.3 (Tol_q), 135.3 (C3), 136.4 (C4a), 137.3 (C3'), 137.3 (C3a'), 138.8 (C12a), 140.4 (C10a), 145.3 (Tol_q), 145.7 (C6a), 156.3 (C6), 160.1 (C1), 166.9 (C6a'), 182.2 (C5), 182.7 (C12).

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 401 (w), 422 (w), 464 (w), 483 (w), 517 (w), 551 (w), 587 (m), 668 (w), 733 (w), 843 (s), 887 (w), 925 (w), 999 (m), 1043 (m), 1088 (m), 1123 (w), 1170 (s), 1228 (w), 1273 (s), 1331 (w), 1368 (m), 1444 (w), 1532 (w), 1585 (m), 1619 (w), 1669 (s), 177 (w), 1967 (w), 2854 (w), 2934 (w₉), 3198 (w), 3324 (w), 3528 (w, br).

HRMS (ESI+) [$\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_1 + \text{H}$] $^+$; calcd.: 627.1796, found: 627.1785.

(C5a), 139.0 (C6a), 142.5 (C3a'), 145.5 (C10a), 156.5 (C6), 160.1 (C1), 182.1 (C12), 182.6 (C5).

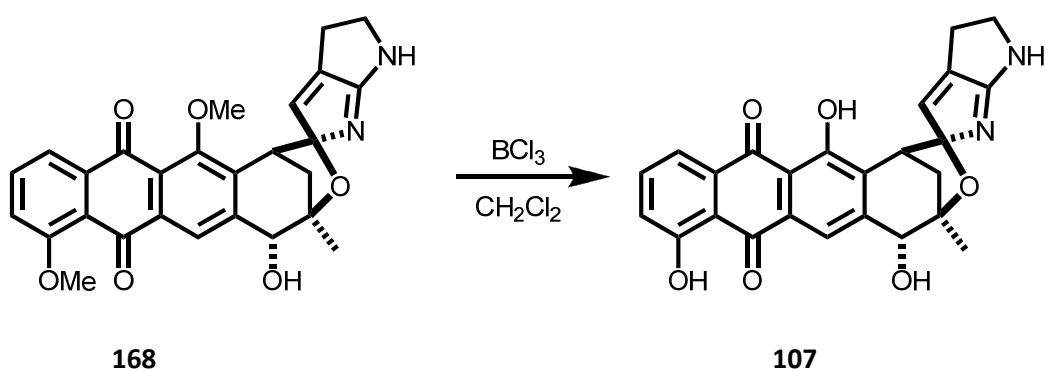
C3' was determined and confirmed by HSQC, and HMBC.

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 732 (w), 790 (w), 841 (w), 921 (w), 996 (m), 1046 (w), 1096 (w), 1230 (w), 1274 (s), 1335 (w), 1376 (w), 1448 (w), 1584 (m), 1667 (s), 1726 (w), 2856 (w), 2925 (s), 3089 (w), 3226 (w, br).

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}]^+$; calcd.: 473.1707, found: 473.1710.

(7*S,9*R**,10*R**)-10-Hydroxy-7,9-methano-1,6-dihydroxy-5,12-oxo-9-methyl-9,10-dihydro-7*H*-2',9-oxa-cyclohepta[*b*]anthracene-2'-pyrrolo[2',3'-*b*]-4',5'-dihydropyrrole** **107**

"Isoquinocycline"-Aglycon 107



Methyl-isoquinocycline aglycon 168 [472.49]	2.1 mg	4.4 μmol	1.00 eq
BCl_3 (1 M in CH_2Cl_2)	44 μL	44 μmol	10.0 eq

Methylated aglycon **168** (2.1 mg, 4.4 μ mol) was dissolved in 5 mL CH_2Cl_2 and cooled down to -10 °C. A solution of 1 M BCl_3 in dichloromethane (44 μ L, 44 μ mol) was added slowly. The reaction was stirred at -10 °C for additional 10 minutes and at ambient temperature for 1 hour. The reaction was stopped by adding methanol. The resulting suspension was purified without further treatment by flash chromatography (CHCl_3 / MeOH / NH_3 100:5:1) on silica to obtain 1.7 mg (3.8 μ mol, 86%) of isoquinocycline aglycon **107** as yellow-orange film.

TLC: R_f (SiO_2) = 0.26 (CHCl_3 / MeOH / NH_3 100:10:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.67 (s, 3H, 9-Me), 2.16 (d, J = 12.3 Hz, 8- H_a), 2.47 (dd, J = 12.3, 3.0 Hz, 1H, 8- H_b), 2.61 (m, 2H, 4'-H), 4.06 (t, J = 3.6 Hz, 2H, 5'-H), 4.13 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 7-H), 4.45 (s, 1H, 10-H), 5.17 (s, br, 1H, 3'-H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H, 2-H), 7.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 7.85 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, 4-H), 7.99 (s, 1H, 11-H).

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.46 (s, 3H, 9-Me), 1.97 (d, J = 11.9 Hz, 8- H_a), 2.34 (dd, J = 11.9, 3.4 Hz, 1H, 8- H_b), 2.39 (m, 2H, 4'-H), 3.78 (d, J = 3.8 Hz, 1H, 7-H), 3.93 (m, 2H, 5'-H), 4.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H, 10-H), 4.92 (s, br, 1H, 3'-H), 6.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 10-OH), 7.43 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H, 2-H), 7.79 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, 4-H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 7.88 (s, 1H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, DMSO-d_6) δ = 22.0 (br, C4'), 22.5 (9-Me), 33.6 (C8), 43.6 (C7), 60.2 (br, C5'), 72.7 (C10), 82.8 (C9), 111.6 (br, C2'), 113.8 (C5a), 115.9 (C12a), 119.0 (C4), 121.1 (C11), 123.5 (br, C3'), 124.7 (C2), 131.3 (C11a), 133.1 (C4a), 134.0 (C6a), 137.3 (C3), 143.5 (br, C3a'), 148.0 (C10a), 158.1 (C6), 161.7 (C1), 171.3 (C6a'), 187.3 (C12), 187.5 (C5).

C3' was determined and confirmed via HSQC and HMBC.

HRMS (ESI+) $[\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6+\text{H}]^+$; calcd.: 445.1394, found: 445.1399.

Literatur

- [1] G. Minotti, G. Cairo, E. Monti, *The FASEB Journal* **1999**, *13*, 199-212.
- [2] W. Baumeister, J. Walz, F. Zühl, E. Seemüller, *Cell* **1998**, *92*, 367-380.
- [3] S. R. Rajski, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2723-2796.
- [4] A. H. J. Wang, G. Ughetto, G. J. Quigley, A. Rich, *Biochemistry* **1987**, *26*, 1152-1163.
- [5] G. Minotti, P. Menna, E. Salvatorelli, G. Cairo, L. Gianni, *Pharmacol. Rev.* **2004**, *56*, 185 - 229.
- [6] Y. Igarashi, H. Higuchi, T. Oki, T. Furumai, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 134-140.
- [7] W. D. Celmer, K. Murai, K. V. Rao, F. W. T. Jr., W. S. Marsh, *Antibiotics Annual 1957 - 1958, Medical Encyclopedia, New York* **1958**, *5*, 484-492.
- [8] J. H. Martin, A. J. Shay, L. M. Pruess, J. N. Porter, J. H. Mowat, N. Bohonos, *Antibiotics Annual 1954-1955, Medical Encyclopedia, New York* **1955**, 1020-1024.
- [9] T. J. McBride, A. R. English, *Antibiotics Annual 1957-1958, Medical Encyclopedia Inc.: New York* **1955**, *5*, 493-501.
- [10] T. Furumai, Y. Igarashi, H. Higuchi, N. Saito, T. Oki, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 128-133.
- [11] M. Y. El-Naggar, *J. Microbiol.* **2007**, *45*, 262-267.
- [12] J. S. Webb, R. W. Broschard, D. B. Cosulich, J. H. Mowat, J. E. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3183-3184.
- [13] U. Matern, H. Grisebach, W. Karl, H. Achenbach, *Eur. J. Biochem.* **1972**, *29*, 1-4.
- [14] a) D. B. Cosulich, J. H. Mowat, R. W. Broschard, J. B. Patrick, W. E. Meyer, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 453-458; b) Erratum, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 750.
- [15] A. Tulinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5368-5369.
- [16] a) K. Krohn, *Anthracycline chemistry and biology I, 1. Auflage*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2008**; b) K. Krohn, *Anthracycline chemistry and biology II 1. Auflage*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2008**.
- [17] H. Brockmann, K. Bauer, *Naturwissenschaften* **1950**, *37*, 492-493.
- [18] P. J. Grootenhuis, D. Roe, P. Kollman, I. Kuntz, *J. Comput-Aided. Mol. Des.* **1994**, *8*, 731-750.
- [19] T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitamura, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1975**, *28*, 830 - 834.
- [20] A. Rabbani, R. M. Finn, J. Ausió, *BioEssays* **2005**, *27*, 50-56.
- [21] S. Neidle, A. Achari, G. L. Taylor, H. M. Berman, H. L. Carrell, J. P. Glusker, W. C. Stallings, *Nature* **1977**, *269*, 304-307.
- [22] M. Binaschi, R. Farinosi, M. E. Borgnetto, G. Capranico, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 3770-3776.
- [23] H. Lage, H. Helmbach, M. Dietel, D. Schadendorf, *Br. J. Cancer* **1999**, *82*, 488-491.
- [24] S. Zhang, X. Liu, T. Bawa-Khalfe, L.-S. Lu, Y. L. Lyu, L. F. Liu, E. T. H. Yeh, *Nat. Med.* **2012**, *18*, 1639-1642.
- [25] J. Adams, *Cancer Treat. Rev.* **2003**, *29*, Supplement 1, 3-9.
- [26] Y. Ogiso, A. Tomida, T. Tsuruo, *Cancer Res.* **2002**, *62*, 5008-5012.
- [27] J. Vásquez-Vivar, P. Martasek, N. Hogg, B. S. S. Masters, K. A. Pritchard, B. Kalyanaraman, *Biochemistry* **1997**, *36*, 11293-11297.
- [28] S. Licata, A. Saponiero, A. Mordente, G. Minotti, *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13*, 414-420.
- [29] R. H. Takahashi, O. S. Bains, T. A. Pfeifer, T. A. Grigliatti, R. E. Reid, K. W. Riggs, *Drug Metab. Dispos.* **2008**, *36*, 991-994.
- [30] G. Minotti, M. Parlani, E. Salvatorelli, P. Menna, A. Cipollone, F. Animati, C. A. Maggi, S. Manzini, *Br. J. Pharmacol.* **2001**, *134*, 1271-1278.
- [31] a) C. Myers, W. McGuire, R. Liss, I. Ifrim, K. Grotzinger, R. Young, *Science* **1977**, *197*, 165-167; b) D. J. Taatjes, G. Gaudiano, K. Resing, T. H. Koch, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1276-1286; c) D. J. Taatjes, G. Gaudiano, T. H. Koch, *Chem. Res. Toxicol.* **1997**, *10*, 953-961.
- [32] J. P. Plataras, P. C. Dedon, L. J. Marnett, *Biochemistry* **2002**, *41*, 5033-5042.

- [33] C. J. Chang, H. G. Floss, D. J. Hook, J. A. Mabe, P. E. Manni, L. L. Martin, K. Schroder, T. L. Shieh, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 555-566.
- [34] H. Hayashi, K. Takiuchi, S. Murao, M. Arai, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 2131-2133.
- [35] L. Du, D. Li, T. Zhu, S. Cai, F. Wang, X. Xiao, Q. Gu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1033-1039.
- [36] C. Takahashi, A. Numata, E. Matsumura, K. Minoura, H. Eto, T. Shingu, T. Ito, T. Hasegawa, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1242 - 1249.
- [37] S. Tsukamoto, H. Kato, M. Samizo, Y. Nojiri, H. Onuki, H. Hirota, T. Ohta, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 2064-2067.
- [38] L. Rahbaek, U. Anthoni, C. Christophersen, P. H. Nielsen, B. O. Petersen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 887-889.
- [39] C.-Y. Gan, Y.-Y. Low, N. F. Thomas, T.-S. Kam, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 957-964.
- [40] M. Chen, L. Gan, S. Lin, X. Wang, L. Li, Y. Li, C. Zhu, Y. Wang, B. Jiang, J. Jiang, Y. Yang, J. Shi, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1167-1176.
- [41] H. Hayashi, K. Furutsuka, Y. Shiono, *J. Nat. Prod.* **1998**, *62*, 315-317.
- [42] B. Robinson, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1964**, 1503-1506.
- [43] K. Eiter, O. Svierak, *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften* **1952**, *83*, 1453-1476.
- [44] M. Figueroa, T. N. Graf, S. Ayers, A. F. Adcock, D. J. Kroll, J. Yang, S. M. Swanson, U. Munoz-Acuna, E. J. Carcache de Blanco, R. Agrawal, M. C. Wani, B. A. Darveaux, C. J. Pearce, N. H. Oberlies, *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 559-564.
- [45] T. Frassetto, Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **2007**.
- [46] C. M. König, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4777-4779.
- [47] J. Cordes, Dissertation, Phillips-Universität Marburg **2010**.
- [48] M. A. Breuning, Dissertation, Phillips-Universität Marburg **2011**.
- [49] H. Paulsen, V. Sinnwell, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 869-878.
- [50] T. Magauer, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5584-5587.
- [51] S. Iguchi, H. Nakai, M. Hayashi, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1363-1364.
- [52] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.
- [53] J. N. Freskos, G. W. Morrow, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 805-810.
- [54] Y.-S. Lee, L. d. Valle, G. L. Larson, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 385-391.
- [55] O. Lifchits, M. Mahlau, C. M. Reisinger, A. Lee, C. Farès, I. Polyak, G. Gopakumar, W. Thiel, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6677-6693.
- [56] a) A. G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072-6094; b) F. M. Hauser, S. Prasanna, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6378-6386.
- [57] a) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2134-2151; b) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2100-2117.
- [58] J. Cordes, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3808-3811.
- [59] M. A. Breuning, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1402-1405.
- [60] Y. Uenoyama, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 935-937.
- [61] M. Kitamura, K. Kubo, S. Yoshinaga, H. Matsuzaki, K. Ezaki, T. Matsuura, D. Matsuura, N. Fukuzumi, K. Araki, M. Narasaki, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1653-1656.
- [62] K. Okazaki, K. Nomura, E. Yoshii, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1021-1027.
- [63] M. A. Bates, P. G. Sammes, G. A. Thomson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3037-3045.
- [64] F. M. Hauser, P. Hewawasam, Y. S. Rho, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5110-5114.
- [65] F. M. Hauser, R. Tommasi, P. Hewawasam, Y. S. Rho, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4886-4887.
- [66] P. F. Schuda, C. B. Ebner, S. J. Potlock, *Synthesis* **1987**, 1987, 1055-1057.
- [67] G. A. Kraus, T. O. Man, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1037-1042.
- [68] S. R. Angle, J. D. Rainier, C. Woytowicz, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5884-5892.
- [69] B. Deguin, E. Bertounesque, G. Gaudel, J.-C. Florent, C. Monneret, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4885-4892.
- [70] M. Dischmann, *Diplomarbeit*, Marburg, **2009**.

- [71] a) J. Germain, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5269-5278; b) A. Rentsch, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11381-11384; c) A. Rentsch, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 11543-11547.
- [72] a) A. Arlt, *Diplomarbeit*, Philipps-Universität Marburg **2009**; b) A. Arlt, U. Koert, *Synthesis* **2010**, 2010, 917-922.
- [73] R. W. Adams, C. M. Holroyd, J. A. Aguilar, M. Nilsson, G. A. Morris, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 358-360.
- [74] J. Oszczapowicz, I. Wawer, M. Dargatz, E. Kleinpeter, *J Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1127-1131.
- [75] J. W. Wiench, L. Stefaniak, E. Grech, E. Bednarek, *J Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 885-890.
- [76] L. M. Jackman, T. Jen, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2811-2818.
- [77] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.
- [78] P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 34-46.
- [79] E. C. Taylor, J. E. Macor, J. L. Pont, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5145-5158.
- [80] <http://www.genome.gov/Glossary/index.cfm?id=32> 13.10.2013

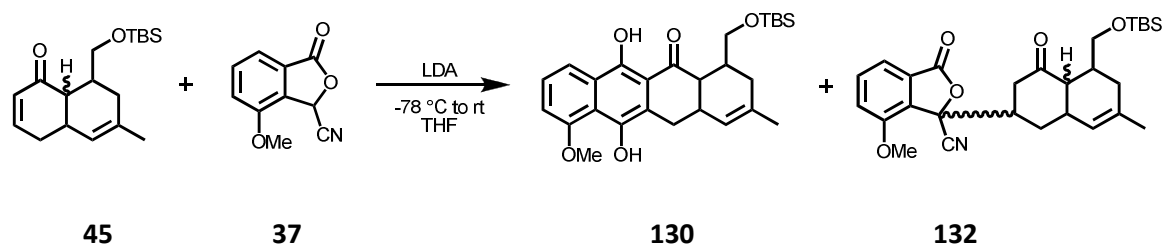
Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	DMSO-d ₆	Perdeuteriertes DMSO
Ac	Acetyl-	DNA	Desoxyribonucleinsäure
AcOH	Eisessig	d.r.	Diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril	EI	Electron-Ionisation (MS)
aq.	aqueous (wässrig)	eq	Äquivalente
Ar	Aromat	ESI	Electrospray-Ionisation (MS)
Bn	Benzyl-	Et	Ethyl-
b.p.	Boiling point (Siedepunkt)	EtOH	Ethanol
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-	Et ₂ O	Diethylether
br	breit (IR, NMR)	EtOAc	Essigsäureethylester
brsm	Bezogen auf reisoliertes Startmaterial	FT-IR	Fourier-Transform-Infrarotspektrometrie
Bu	Butyl-	gef.	gefunden
Bsp.	Beispiel	HCl	Salzsäure
bzgl.	bezüglich	HF	Fluorsäure
CAN	Cerammoniumnitrat	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
calcd.	Calculated (berechnet)	HMDS	Hexamethyldisilazid
cat. / kat.	Catalytic / katalytisch	HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
COSY	Correlation spectroscopy	HR-MS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
d	Dublett (NMR), Tage	<i>i</i>	Iso-
DBN	1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en	IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	imid.	Imidazol
dec.	Decomposition (Zersetzung)	<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
DIBAL	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid	L	Liter
4-DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	<i>m</i>	<i>meta</i> / Masse
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Reagenz	m	Mili-
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff	M	mol / L
DMSO	Dimethylsulfoxid		

Abkürzungsverzeichnis

M	Molare Masse	TBABr	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumbromid
m.p.	Melting point (Schmelzpunkt)	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumfluorid
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumiodid
Me	Methyl-	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
MeOH	Methanol	TFA	trifluoroacetic acid (Trifluoressigsäure)
min	Minute	THF	Tetrahydrofuran
MS	Massenspektrometrie	TLC / DC	Thin layer chromatography / Dünnschichtchromatography
MTBE	<i>tert</i> -Butyl-methylether	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
<i>n</i>	Unverzweigte Kette	TMS	Trimethylsilyl-
NEt ₃	Triethylamin	Tos	Tosyl-
NMR	Magnetresonanzspektroskopie	vgl.	vergleich(e)
<i>o</i>	<i>ortho</i>	w	geringe Intensität (IR)
<i>p</i>	<i>para</i>	CSA	Camphersulfonsäure
Ph	Phenyl-	DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
Pr	Propyl-	acac	Acetylaceton
py	Pyridin	n.d.	Not detected (nicht beobachtet)
q	Quartett (NMR)	h	hour(s), Stunde(n)
quant.	quantitativ		
quint.	Quintett (NMR)		
R _f	Retentionsfaktor		
rflx.	reflux, am Rückfluss kochend		
RP	Reversed phase (Chromatographie)		
rt	Raumtemperatur		
s	Singulett (NMR), starke Intensität (IR)	δ	Chemische Verschiebung (NMR)
sat. / ges.	saturated / gesättigt	λ	Wellenlänge
<i>sec</i>	sekundär	μ	mikro
<i>t</i>	tertiär	ρ	Dichte
t	Triplett (NMR)		
<i>tert</i>	tertiär		

Anhang

Tabelle 1: Hauser-Bedingungen für Enon **45** und Furanon **37**

eq (Furanon)	eq (Enon)	eq (Base)	c / (mmol/mL)	T / °C	Lösungsmittel	Reaktionsdauer in °C		Additiv	Produkt / %	1.4-Addition / %
1.06	1.00	1.06 KOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	none	23	47
1.06	1.00	1.06 LiOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	none	26	45
1.06	1.00	1.06 LiHDMS	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	none	0	23
1.06	1.00	1.06 KHMDS	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	none	21	23
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	none	76	15
1.00	1.06	1.06 KOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	none	25	40
1.00	1.06	1.06 LiOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	none	20	35
1.00	1.06	1.06 LiHDMS	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	none	0	45
1.00	1.06	1.06 KHMDS	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	none	31	25
1.00	1.06	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	none	51	26
1.06	1.00	1.06 KOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	DMPU	15	0
1.06	1.00	1.06 LiOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	DMPU	12	0
1.06	1.00	1.06 LiHDMS	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	DMPU	0	0
1.06	1.00	1.06 KHMDS	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	DMPU	35	0
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	DMPU	45	0
1.00	1.06	1.06 KOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	DMPU	18	0
1.00	1.06	1.06 LiOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	DMPU	20	0
1.00	1.06	1.06 LiHDMS	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	DMPU	0	0
1.00	1.06	1.06 KHMDS	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	DMPU	26	0
1.00	1.06	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	DMPU	50	0
1.06	1.00	1.06 KOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	HMPA	20	0
1.06	1.00	1.06 LiOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	HMPA	20	0
1.06	1.00	1.06 LiHDMS	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	HMPA	21	0
1.06	1.00	1.06 KHMDS	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	HMPA	18	0
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	HMPA	48	0
1.00	1.06	1.06 KOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	HMPA	25	0
1.00	1.06	1.06 LiOtBu	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	HMPA	15	0
1.00	1.06	1.06 LiHDMS	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	HMPA	5	0
1.00	1.06	1.06 KHMDS	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	HMPA	15	0
1.00	1.06	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	HMPA	45	0
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> -50 --> rt	THF	1h -78; 1h -50	18 h rt	none	71	20
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> -40 --> rt	THF	1 h -78, 1 h -40	18 h rt	none	73	21
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> -30 --> rt	THF	1 h -78, 1 h -30	18 h rt	none	72	18
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> -20 --> rt	THF	1 h -78, 1 h -20	18 h rt	none	69	15
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> 0 --> rt	THF	1 h -78, 1 h 0	18 h rt	none	56	29
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	Et ₂ O	1h -78	18 h rt	none	25	15
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	Et ₂ O / THF 2:1	1h -78	18 h rt	none	28	13
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	Et ₂ O / THF 1:1	1h -79	19 h rt	none	40	8
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	Et ₂ O / THF 1:2	1h -78	18 h rt	none	60	28
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	1 h rt	none	14	52
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	3 h rt	none	18	40

Anhang

1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	6 h rt	none	28	38
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	9 h rt	none	45	30
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	12 h rt	none	60	24
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	none	76	15
1.06	1.00	1.06 LDA	2.00	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	none	51	38
1.06	1.00	1.06 LDA	1.50	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	none	59	37
1.06	1.00	1.06 LDA	1.00	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	none	74	18
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-78 --> rt	THF	1 h -78	18 h rt	none	76	15
1.06	1.00	1.06 LDA	0.50	-78 --> rt	THF	1h -78	18 h rt	none	74	14
1.06	1.00	1.06 LDA	0.25	-78 --> rt	THF	2 h -78	18 h rt	none	68	20
1.06	1.00	1.06 LDA	0.05	-78 --> rt	THF	1h -79	18 h rt	none	65	19
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-50 --> rt	THF	1h -50	18 h rt	none	60	20
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-40 --> rt	THF	1 h -40	18 h rt	none	55	21
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-30 --> rt	THF	1 h -30	18 h rt	none	22	25
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	-20 --> rt	THF	1 h -20	18 h rt	none	18	19
1.06	1.00	1.06 LDA	0.625	0 --> rt	THF	1 h 0	18 h rt	none	12	15

Weitere Parameter, die untersucht wurden, hier allerdings keine tabellarische Erwähnung finden, da nicht ausreichend Daten vorhanden waren:

Umsatz von Enon 38 mit dem Cyanofuranon 37	Basenscreening, Temperaturscreening, Additive: DMPU	Ähnliche Ausbeuten wie Enon 45
Umsatz von Enon 38 mit dem Sulfon 119	Basenscreening	Durchgehend schlechtere Ausbeuten als Furanon 37
Umsatz von Enon 45 mit dem Sulfon 119	Basenscreening	Durchgehend schlechtere Ausbeuten als Furanon 37

Erklärung

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Ich versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation

„Synthese des Isochinocyclin-Aglykons“

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet sowie die Dissertation in der vorliegenden oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Marburg, den 20.06.2014